

Aus der Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie und Intensivtherapie
der Medizinischen Fakultät der Universität Rostock
Direktorin: Prof. Dr. med. G. F. E. Nöldge-Schomburg

**Über den Einfluss einer systemischen
Sympathikolyse mittels Clonidin auf die
Endotoxinämie-induzierten pathophysiologischen
Veränderungen von Perfusion und Oxygenierung
der Splanchnikusorgane
- eine tierexperimentelle Studie -**

Promotionsschrift
zur Erlangung des akademischen Grades
Doktor der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Universität Rostock
vorgelegt von
Christine Rimmel
aus Rechlin/Müritz
Rostock 2009

Dekan: Prof. Dr. med. E. Reisinger

Gutachter: Priv.-Doz. Dr. med. habil. Dierk Vagts
Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin
Krankenhaus Hetzelstift, Neustadt/Weinstraße

Gutachter: Prof. Dr. med. Steffen Mitzner, Rostock
Klinik und Poliklinik für Innere Medizin,
Abteilung Nephrologie
Universitätsklinik Rostock

Gutachter: Prof. Dr. Rudolf Schubert
Zentrum für Biomedizin und Medizintechnik Mannheim
Universitätsmedizin Mannheim
Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg

Tag der Verteidigung: 31.03.2010 in Rostock

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	7
1.1	Endotoxinämiewirkung im Splanchnikusgebiet	7
1.2	Effekte einer Sympathikolyse	8
1.3	Beeinflussung durch Clonidin	9
1.4	Beeinflussung des gesunden Organismus durch Clonidin	10
1.5	Fragestellung	10
1.6	Besonderheiten der Anatomie und Physiologie des Splanchnikusgebietes	11
2	Methodik	14
2.1	Versuchsgenehmigungen	14
2.2	Versuchstiere	14
2.3	Versuchsaufbau	14
2.3.1	Anästhesie	14
2.3.1.1	Prämedikation und Narkose	14
2.3.1.2	Beatmung	15
2.3.1.3	Basisflüssigkeitszufuhr und Temperaturregelung	16

2.4	Präparation	16
2.4.1	Präparation der extraabdominellen Gefäße	16
2.4.2	Präparation des Abdomens	18
2.5	Messmethoden	21
2.5.1	Hämodynamik	21
2.5.1.1	Herzfrequenz	21
2.5.1.2	Herzzeitvolumen	21
2.5.1.3	Intravasale Druckmessung	22
2.5.1.4	Blutflussmessungen	23
2.5.2	Blutgasanalyse	23
2.5.3	Sauerstoffangebot und –verbrauch	24
2.5.4	Gewebesauerstoffpartialdruck	24
2.5.5	Messungen mit dem COLD [®] -System	25
2.5.5.1	Indocyaningrün-Plasmaverschwinderate	27
2.5.6	Klinische Chemie	28
2.6	Versuchsablauf	28
2.6.1	Untersuchungsprotokoll	28

2.6.2	Messstatus	30
2.7	Datenverarbeitung und statistische Methoden	30
3	Ergebnisse	31
3.1	Biometrische Daten	31
3.2	Systemische Hämodynamik	31
3.3	Regionale Hämodynamik	36
3.4	Systemische Oxygenierung	41
3.5	Regionale Oxygenierung	42
3.6	Funktionsparameter	46
3.7	Respiratorische Parameter	48
4	Diskussion	49
4.1	Diskussion der Methode	49
4.1.1	Experimentelles Modell	49
4.1.2	Messmethoden	53
4.1.3	Nachweis der Clonidin-induzierten Sympathikolyse	56
4.2	Diskussion der Ergebnisse	58
4.2.1	Systemische Hämodynamik	58

4.2.2	Regionale Hämodynamik	59
4.2.3	Systemische Oxygenierung	62
4.2.4	Regionale Oxygenierung	63
4.2.5	Clonidin als Sympathikolytikum	65
5	Zusammenfassung	67
6	Literatur	69
7	Anhang	88
7.1	Formeln	88
7.2	Abbildungsverzeichnis	90
7.3	Tabellenverzeichnis	90
7.4	Abkürzungsverzeichnis	91
7.5	Lebenslauf	93
7.6	Selbstständigkeitserklärung	94
7.7	Danksagung	95
7.8	Thesen	96

1. Einleitung

1.1 Endotoxinämiewirkung im Splanchnikusgebiet

Die Splanchnikusorgane, insbesondere Leber und Darm, sind zentrale Stoffwechselorgane unseres Körpers. Die postulierte Schlüsselfunktion dieser Organe bei der Entwicklung und Aufrechterhaltung einer generalisierten entzündlichen Reaktion des Körpers – Systemic Inflammatory Response Syndrom (SIRS) – und einer Sepsis bis zum Multiorganversagen ist die Ursache des zunehmenden Interesses der letzten drei Jahrzehnte [Pastores 1996]. Studien belegen, dass eine Hypoxie, besonders der Mukosa durch Ischämie, Hypoxämie, Anämie, im Rahmen von traumatischen Ereignissen, Operationen oder Sepsis, Auslöser für die Translokation von Bakterien und Endotoxinen sowie die Ausschüttung von proinflammatorischen Mediatoren sein können. Zur Hypoxie der Zottenspitzen der Mukosa führen folgende Mechanismen:

- Prinzip des „Countercurrent exchange“ (Gegenstromprinzip) von Sauerstoff
- Hämodilution durch Plasmaskimming und
- arterioläre Vasomotion [Bauer 2006]

Die durch die Hypoxie der Mukosa ausgelöste Translokation von Bakterien und deren Toxine führt zu einer Aktivierung des unspezifischen Immunsystems, wie Monozyten/Makrophagen und neutrophile Granulozyten sowie proinflammatorischer Mediatorenfreisetzung. Dies kann zu einer Perfusionstörung und endothelialen Dysfunktion führen, die zusammen mit einer Gerinnungsaktivierung wiederum eine Gewebhypoxie unterhalten können [Bateman 2003]. Somit können insbesondere die Schädigungen des Hepatosplanchnikusgebietes die Aktivierung des Immunsystems durch Translokation von Bakterien und Toxinen aus dem Darm in das Pfortadersystem im Sinne eines Circulus vitiosus noch triggern [Bahrami 1996]. Von besonders großer Bedeutung ist hierbei die frühe Phase einer Endotoxinämie. Sie wird auch als die frühe Phase der Sepsis bezeichnet. Gekennzeichnet ist sie durch erhöhte Sympathikusaktivität mit einer generalisierten Vasokonstriktion, einem erhöhten systemischen, pulmonalen, hepatischen und mesenterialen vaskulären Widerstand

sowie einem durch die Nachlasterhöhung erniedrigten Herzzeitvolumen und eine verminderte Splanchnikusdurchblutung [Nöldge-Schomburg 1996]. Die Vasokonstriktion im Splanchnikusgebiet führt zu einer Blutumverteilung zugunsten der zentralen Vitalorgane, woraus eine Minderperfusion mit Organhypoxie für das Splanchnikusgebiet resultiert [Nöldge-Schomburg 1996]. Ein zentrales Problem scheint bei diesem Pathomechanismus die erhöhte Sympathikusaktivität darzustellen. Sie wird nicht nur durch Mediatoren bei Endotoxinämie ausgelöst, sondern entsteht auch als Reaktion auf chirurgische Manipulation, Schmerz, Hypovolämie, hämorrhagischen Schock oder Hypoxämie [Schaller 1985, Hershey 1994, Andrew 2001]. Katecholamine werden hierbei verstärkt ausgeschüttet und verursachen eine Vasokonstriktion in der Splanchnikusregion. Somit erscheint es sinnvoll, den erhöhten Sympathikotonus im Splanchnikusgebiet zu reduzieren, aufzuheben oder sogar eine Vasodilatation zur Verbesserung von Perfusion und Oxygenierung anzustreben.

1.2 Effekte einer Sympathikolyse

Die Reduktion der Sympathikusaktivität durch die systemische Anwendung, z. B. des α_2 -Adrenozeptor-Agonisten Clonidin, ist eine Therapieoption, die, wie Nishina anhand einer Metaanalyse für Studien zu perioperativ auftretenden myokardialen Ischämien zeigen konnte - wahrscheinlich durch verbesserte Koronarperfusion - zu einer Reduktion der Ischämiehäufigkeit führt [Nishina 2002]. Allerdings legten die Untersucher ihr Hauptaugenmerk auf die kardioprotektiven Eigenschaften. Vagts zeigte 2004, dass die systemische, über Clonidin bewirkte Sympathikolyse unter normalen physiologischen Bedingungen die Splanchnikusperfusion und Oxygenierung makrohämodynamisch auch unter zusätzlicher Volumensubstitution nicht verbesserte, sie jedoch trotz Abfalls des Perfusionsdruckes auch nicht verschlechterte [Vagts 2004]. Ein weiterer potentieller Therapieansatz zur Vermeidung einer durch Vasokonstriktion bedingten Hypoperfusion ist eine regionale Sympathikusblockade, welche eine regionale Vasodilatation nach sich zieht. Dass dieser Ansatz einen positiven protektiven Effekt haben kann, zeigte Fine bereits 1964. Durch chirurgische Denervation der Splanchnikusorgane vor Induktion eines septischen Schocks wurde bei Hunden und Kaninchen eine Mortalitätsreduktion von 80 % auf 20 %

beschrieben [Fine 1964].

Auch mittels einer Periduralanästhesie lässt sich eine regionale Sympathikolyse induzieren. Dazu gibt es ebenfalls Studien, die eine Morbiditäts- bzw. Mortalitätsreduktion beschreiben [Jomura 1997, Rodgers 2000, Rigg 2002]. Die Wirkung der Periduralanästhesie auf die Perfusion und Oxygenierung von Leber und Darm wurde in Studien von Vagts untersucht [Vagts 2003 a, b]. Die Periduralanästhesie allein führte beim gesunden Schwein zu keiner Verbesserung der Perfusion und Oxygenierung von Leber und Darm, da die ausgeprägte systemische Hypotension den vasodilatatorischen Effekt im Splanchnikusgebiet überwog. Auch in einer zweiten Versuchsreihe mittels extensiver Volumenzufuhr führte dieser Ansatz nicht zu einer Verbesserung der Sauerstoffversorgung von Leber und Darm [Vagts 2003] ebenso wenig wie der Einsatz von Katecholaminen [Vagts 2004]. Bei einer weiteren Studie von Vagts mit induzierter Endotoxinämie und thorakal ausgelöster regionaler Sympathikolyse mittels Periduralanästhesie führte die blockierte Ausschüttung von Katecholaminen aus dem Nebennierenmark zu einer akuten kardialen Dekompensation, so dass alle Versuchstiere starben und somit ein weiterer Effekt auf die Splanchnikusperfusion nicht untersuchbar war [Vagts 2004].

1.3 Beeinflussung durch Clonidin

Clonidin ist ein α_2 -Adrenozeptoragonist aus der Gruppe der Imidazole (Abb.1). Dabei überwiegt durch seine Lipophilie (keine OH-Gruppe) die zentrale α_2 -Rezeptoraktivierung, die hauptsächlich in der Medulla oblongata stattfindet. Dies führt zu einer verminderten Ausschüttung von Noradrenalin aus den Nervenendigungen mit einer Abnahme der Frequenz der Sympathikusstimulierung. Daraus resultiert eine Blutdrucksenkung und Bradykardie. Zusätzlich wird die Stimulationsfrequenz in den vagalen Neuronen zum Herzen gesteigert [Forth 2001]. Eine periphere Wirkung in sehr hohen Clonidindosen - etwa initial nach intravenöser Injektion - führt zu einer flüchtigen Blutdrucksteigerung, die über die α_1 -Rezeptoren an der glatten Gefäßmuskulatur vermittelt wird. Ursache ist die Spezifität für α_2 -Rezeptoren und α_1 -Rezeptoren in einem Verhältnis von 200:1 [Nichols 1988]. Das vorwiegend als zentrales Antihypertonikum eingesetzte Clonidin wird zudem als Analgetikum, zur

Prämedikation vor Narkosen und zur Milderung der Alkohol- und Opiatentzugssymptomatik aufgrund seines sedierenden Effekts therapeutisch genutzt. Zudem reduziert es durch seinen sympatholytischen Effekt die perioperative Mortalität nach nicht kardialen Eingriffen [Wallace 2004]. Alle Wirkungen lassen sich durch die α_2 -Adrenozeptor-Antagonisten Yohimbin und Rauwolscin aufheben.

Die klinisch unerwünschten Effekte von Clonidin sind Mundtrockenheit, Müdigkeit, gastrointestinale Beschwerden, sexuelle Störungen, massive Blutdruckabfälle sowie kardiodepressive Effekte wie Blutdruckabfall, Bradykardie und Herzzeitvolumenabfall [Estler 1996].

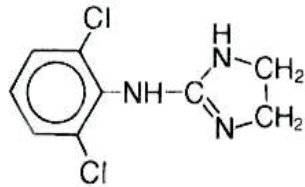


Abb. 1 Strukturformel von Clonidin [Hoffman 1998]

1.4 Beeinflussung des gesunden Organismus durch Clonidin

Clonidin führt im gesunden Organismus trotz Reduktion des Herzzeitvolumens entgegen anderer Erwartungen [Frey 2001] ebenso wie die Periduralanästhesie im gesunden Organismus nicht zu einer Beeinträchtigung der mukosalen Perfusion und Oxygenierung. Aber auch eine Verbesserung der Perfusion und Oxygenierung konnte im Tierversuch nicht festgestellt werden [Vagts 2005, Iber 2007].

1.5 Fragestellung

Offen war bis jetzt die Frage, ob eine systemische Sympathikolyse mittels Clonidingabe einer Vasokonstriktion unter früher Endotoxinämie entgegenwirken kann und ob eine mögliche Minderperfusion und Hypoxie durch zusätzliche Volumengabe zu modulieren ist.

1.6 Besonderheiten der Anatomie und Physiologie des Splanchnikusgebietes

Das Splanchnikusgebiet ist ein System verschiedener Organe. Dazu gehören Magen, Dünndarm, Dickdarm, Leber, Pankreas und die Milz. Die arterielle Versorgung dieser Organe erfolgt über den Truncus coeliacus sowie die Arteria mesenterica superior und inferior. Der venöse Abfluss erfolgt über die Vena hepatica und spiegelt die Perfusion des gesamten Splanchnikusgebietes wider.

Leber

Die Leber ist das am stärksten durchblutete Organ der Splanchnikusregion mit einer doppelten Blutversorgung. Dabei entstammen 70 - 80 % der Lebergesamtdurchblutung der Vena portae, die den Hauptanteil der Sauerstoffversorgung abdeckt, und 20 - 30 % aus der Arteria hepatica. Obwohl das Blutvolumen der Pfortader größer als das der Leberarterie ist, werden auf diesem Weg nur ca. 45 % des Sauerstoffangebots geliefert. Die Ursache dafür ist die partielle Desoxygenierung des Pfortaderbluts durch die Sauerstoffextraktion der vorgelagerten Bauchorgane, wie Magen, Milz, Pankreas und Darm [Brown 1988a]. Über die Leberarterie hingegen werden infolge der hohen Sättigung (SaO_2 98 - 99 %) ca. 50 - 55 % des Sauerstoffangebots sichergestellt [Nöldge 1995].

Die Blutflussregulation der Arteria hepatica erfolgt über den Gefäßtonus. Dieser unterliegt intrinsischen Faktoren, wie einerseits der Autoregulation durch Widerstandsgefäße und andererseits der „hepatic arterial buffer response“. Darunter versteht man eine Durchblutungsänderung der Arteria hepatica als Antwort auf eine Perfusionsänderung der Vena portae, um den gesamtheptischen Blutfluss konstant zu halten [Lautt 1990]. Zu den extrinsischen Einflussgrößen zählen nervale Faktoren, wie die Nn. Splanchnici, und humorale Faktoren, wie Serotonin und Kinine, sowie die systemische Hämodynamik. Die Mikrozirkulation der Leber wird durch die hepatoarteriellen und portalvenösen Blutflüsse und durch die Verengung und Erweiterung der Sinusoide durch Kontraktion bzw. Relaxation der Itozellen gesteuert [Sakkamoto1993, Housset 1993, Pannen 2001].

Die nervale Innervation der Leber erfolgt durch den parasympathischen Nervus vagus sowie durch die sympathischen Anteile der Seitenhörner aus Th 7 bis Th 10. Eine Aktivierung der vagalen Fasern führt zu einer Dilatation der Sinusoide. Die Stimulation sympathischer Fasern dagegen führt zu einer Konstriktion der arteriellen und portalvenösen Gefäße sowie zur Verengung der Sinusoide. Damit nimmt der Strömungswiderstand in der Leber zu, während sich das hepatische Blutvolumen verringert [Gerok 1995].

Dünndarm

Der Dünndarm, der sich ausbreitet vom Duodenum bis zur Ileozökalklappe, mit einer Länge von 6 m besitzt eine enorme Oberflächenvergrößerung durch seinen speziellen Aufbau (Plicae, Villi, Mikrovilli) [Kumar 2002]. Das Dünndarmkonvolut wird über die zuvor genannten Gefäße (Truncus coeliacus, Arteria mesenterica superior und inferior) mit Blut versorgt. Der venöse Abfluss erfolgt durch die Vena mesenterica inferior und Vena mesenterica superior. Die beiden Gefäße vereinigen sich gemeinsam mit der Vena splenica zur Pfortader. Die Dünndarmmukosa weist in ihrer Durchblutung einige Besonderheiten auf und reagiert äußerst empfindlich auf Hämostasestörungen. Durch den rechtwinkligen Abgang der Zottenarteriolen fließen die meisten Erythrozyten an den Arteriolen vorbei, so dass an den Zottenspitzen überwiegend Blutplasma vorliegt (Plasmaskimming). Daraus ergibt sich neben einem Abfall des Hämatokrit um fast 50 % auch ein Abfall des Sauerstoffpartialdrucks an der Zottenspitze [Fink 1991]. Des Weiteren kommt es wegen der parallelen Anordnung der venösen und arteriellen Gefäße an der Basis der Darmzotten zu einem enormen Sauerstoffpartialdruckgradienten und zu einer Entsättigung des arteriellen Blutes durch Diffusion (Abb. 2). Dieses Phänomen wird als „Countercurrent blood flow“ (Gegenstromprinzip) bezeichnet [Lundgren 1978, Hallback 1978, Shepherd 1992]. Da die Zottenspitzen für die Resorption von Nährstoffen verantwortlich sind und somit einen erhöhten metabolischen Bedarf haben, kann es durch diese anatomischen Besonderheiten zu schwerwiegenden Problemen, wie Zottenspitzennekrosen kommen (Abb. 3), sobald das Sauerstoffangebot eine kritische Grenze unterschreitet [Bohlen 1980].

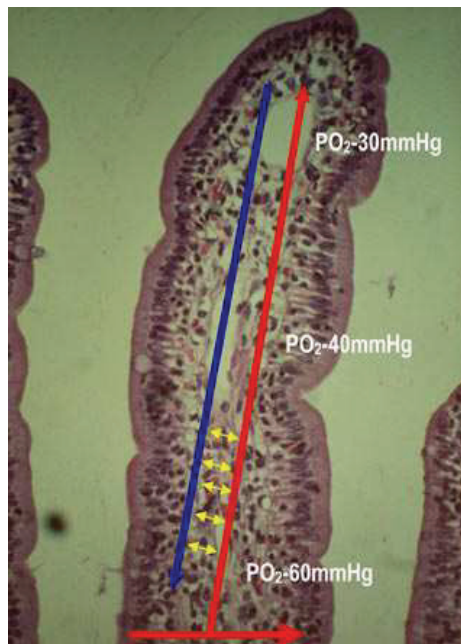


Abb. 2 Darmzottendurchblutung

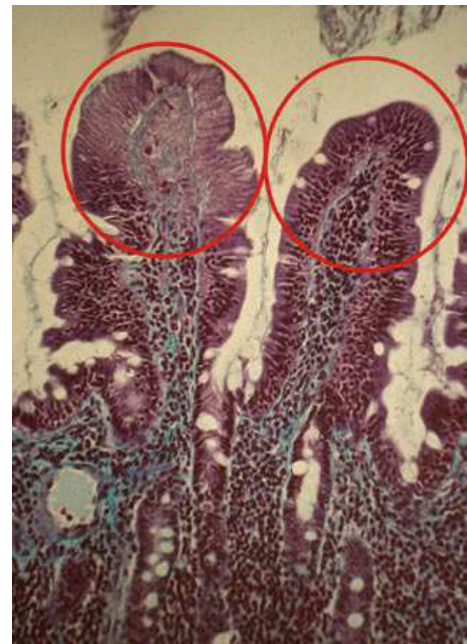


Abb. 3 Ischämische (links) neben gesunder (rechts) Darmzotte

[Knichwitz 2005]

Das kontraktile Schema der intestinalen Muskelschichten wird im Wesentlichen bestimmt durch den in die Darmwand integrierten neuralen Plexus entericus sowie die sympathische Innervation aus dem Ganglion mesentericum superior und dem parasympathischen Nervus Vagus [Schiebler 2003].

2 Methodik

2.1 Versuchsgenehmigung

Das Versuchsvorhaben wurde durch das Landesveterinär- und Lebensmitteluntersuchungsamt Mecklenburg-Vorpommern in Rostock unter dem Aktenzeichen LVL-MV/TSD/7221.3-1.1-052/04 geprüft und nach Paragraph 8/ Absatz 1-6 Tierschutzgesetz in Fassung der Bekanntmachung vom 25.5.98 Bundesgesetzblatt I, Seite 1105, genehmigt.

2.2 Versuchstiere

Für die Studie wurden „Deutsche Hausschweine“ im Alter von 3 - 4 Monaten verwendet. Die Tiere stammen aus der Sauenaufzuchtanlage Parkentin, J. Wübbel, 18209 Bartenshagen. Sie wurden eine Woche vor Untersuchungsbeginn in das tierexperimentelle Forschungszentrum der Medizinischen Fakultät der Universität Rostock angeliefert und dort tierärztlich betreut. Ab dem Vorabend der Studie unterlagen alle Schweine einer Nahrungskarenz mit freiem Trinkwasserzugang bis zum Beginn der Experimente.

2.3 Versuchsaufbau

2.3.1 Anästhesie

2.3.1.1 Prämedikation und Narkose

Die Prämedikation der Tiere erfolgte - in der vertrauten Stallumgebung - intramuskulär mit 15 mg kg⁻¹ Ketamin (Ketamin[®], Parke-Davis GmbH Freiburg, Deutschland) und 0,2 mg kg⁻¹ Flunitrazepam (Rohypnol[®] Hoffmann-La Roche AG; Grenzach Wyhlen, Deutschland).

Im Operationssaal wurde eine Ohrvene mit einer Venenverweilkanüle (Vasofix 18 G, Braun Melsungen AG, Melsungen, Deutschland) punktiert. Hierüber erfolgte nach ausreichender Präoxygenierung die Narkoseeinleitung. Dazu wurden 3 µg

kg⁻¹ Fentanyl (Fentanyl-Janssen[®], Janssen-Cilag, Neuss, Deutschland), 3 mg kg⁻¹ Ketamin (Ketamin[®], Parke-Davis GmbH Freiburg, Deutschland) und 0,3 mg kg⁻¹ Pancuronium (Pancuronium[®] DeltaSelect GmbH, Dreieich, Deutschland) sowie 0,02 µg kg⁻¹ Flunitrazepam (Rohypnol[®] Hoffmann-La Roche AG; Grenzach Wyhlen) intravenös appliziert. Aufrechterhalten wurde die Narkose im Verlauf des Versuchs mit einer kontinuierlichen Gabe von 0,07 bis 0,1 mg kg⁻¹ h⁻¹ Flunitrazepam, 0,5 bis 0,7 mg kg⁻¹ h⁻¹ Pancuronium und 7 bis 10 mg kg⁻¹ h⁻¹ Ketamin intravenös über Perfusoren.

Die Intubation der Trachea erfolgte orotracheal mit einem Endotrachealtubus (Intermediate[®]; Mallinckrodt GmbH, Hennef, Deutschland) mit 7,5 mm Innendurchmesser.

Zur kontinuierlichen Ableitung des Magensekretes wurde eine Magensonde gelegt.

2.3.1.2 Beatmung

Die Beatmung erfolgte während des Versuches druckkontrolliert mit einem Beatmungsgerät des Typs Servo Ventilator 900 C, Siemens. Der Beatmungsdruck wurde mit der Zielvorgabe eines Atemzugvolumens von 10 ml kg⁻¹, einer Atemfrequenz von 22/Minute und eines positiv endexpiratorischen Drucks (PEEP) von 3 mbar sowie einer inspiratorischen Sauerstofffraktion FiO₂ von 0,21 eingestellt. Die Beatmungseinstellung erfolgte mit der Zielvorgabe eines arteriellen Kohlendioxidpartialdrucks (PaCO₂) von 5,1 – 5,6 kPa und eines arteriellen Sauerstoffpartialdrucks (PaO₂) von 12,6 – 15,3 kPa. Anhand von intermittierenden Blutgasanalysen wurden die Beatmungsparameter während des Versuchs kontrolliert und angepasst, um den Einfluss der Beatmung auf die Splanchnikusperfusion zu minimieren. Die Blutgasanalyse wurde mit einem ABL 615-Autoanalyzer (Radiometer Copenhagen, Kopenhagen, Dänemark) durchgeführt. Über ein in das Beatmungsgerät integriertes Oxymeter ließ sich die inspiratorische Sauerstoffkonzentration messen und regulieren. Die endexpiratorische CO₂-Konzentration wurde über ein Kapnometer der Firma Baxter (Datex-Ohmeda, Helsinki, Finnland) gemessen.

2.3.1.3 Basisflüssigkeitszufuhr und Temperaturregelung

Die Tiere wurden randomisiert 2 Gruppen zugeteilt, wobei die erste Gruppe (CE) eine Basisflüssigkeitszufuhr mit auf 37 °C vorgewärmten Vollelektrolytlösungen (Jonosteril[®], Fresenius-Klinik, Bad Homburg, Deutschland) erhielt, die mit einer Infusionsrate von initial 10 bis 12 ml kg⁻¹ h⁻¹ intravenös infundiert wurden. Die Gruppe 2 (CEV) erhielt ebenfalls eine Basisflüssigkeitszufuhr sowie eine kontinuierliche Kristalloidsubstitution zur Konstanthaltung des ITBV zum Ausgangswert und zur Konstanthaltung im antizipierten Normwertbereich.

Die Körpertemperaturkontrolle wurde kontinuierlich über eine in den Pulmonalkatheter integrierte Temperatursonde gemessen. Eine Temperaturdifferenz von 1 °C im Verlauf durfte nicht überschritten werden. Dazu wurden die Tiere während der Präparationsphase und der Versuchsphase auf einer Heizmatte gelagert. Bei Bedarf wurde eine Wärmelampe verwendet.

2.4 Präparation

2.4.1 Präparation der extraabdominellen Gefäße

Nach Hautdesinfektion, sterilem Abdecken und einem anschließenden Hautschnitt von ca. 6 cm Länge erfolgte die stumpfe Präparation und Darstellung der Vena jugularis interna entlang der rechten Karotisloge.

Das Gefäß wurde mit Hilfe eines cranialen und caudalen Ligaturfadens ligiert, und es wurde in Seldingertechnik eine 8,5 Fr Schleuse (Arrow Percutaneous Sheath Introducer Set, Arrow, Reading, PA, USA) und ein 3 Lumen-Venenkatheter (7 Fr Central Catheterization Set, Arrow, Reading, PA, USA) eingeführt (Abb. 4).

Über die Schleuse wurde ein Swan-Ganz-Thermodilutionskatheter (7 Fr Swan-Ganz Thermodilution Catheter, American Edwards Laboratories, Irvine, CA, USA) in die Lungenstrombahn eingeschwenkt. Dieser diente zur Messung von

- Herzzeitvolumen (HZV)
- Pulmonalkapillärem Verschlussdruck (PCWP)
- Pulmonalarterieller Druckmessung (PAP)

- Körpertemperatur und zur
- Abnahme gemischtvenösen Blutes zwecks Blutgasanalysen

Des Weiteren wurde über den Swan-Ganz-Katheter das Indocyaningrün (ICG) appliziert. Der zentralvenöse Katheter (ZVK) wurde ca. 12 cm bis kurz vor dem rechten Vorhof vorgeschoben. Über ihn erfolgten die

- Zentralvenöse Druckmessung
- Clonidinapplikation
- Volumensubstitution
- Intravenöse Applikation der Narkotika

ZVK und Schleuse wurden durch eine caudale Ligatur fixiert und zusätzlich an der Haut befestigt.

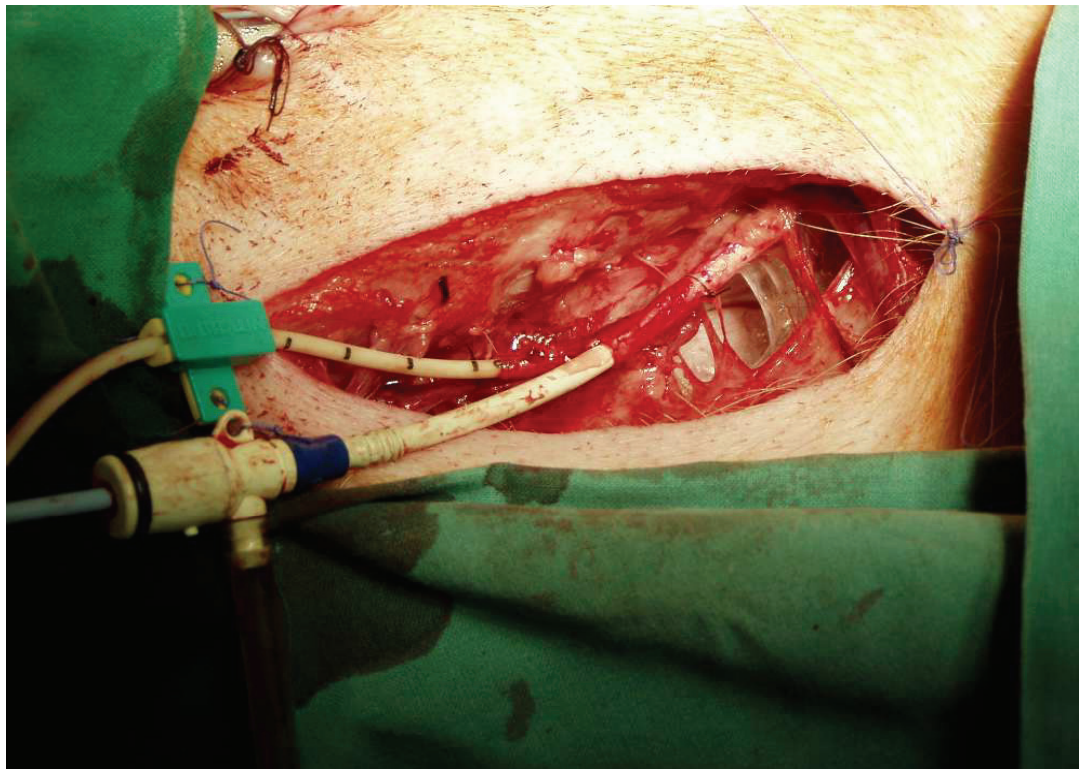


Abb. 4 ZVK- und Schleusenanlage in die Vena jugularis interna

Die Präparation und Darstellung der Arteria femoralis dextra erfolgte über einen Hautschnitt in der Inguinalregion und durch stumpfe Präparation zwischen den Musculi gracilis und vastus medialis. Zur Installation einer 5 Fr Schleuse (Arrow Percutaneous Sheath Introducer Set, Arrow, Raeding, PA, USA) erfolgte eine Punktion mittels Seldingertechnik, über die nach der Fixierung und dem Wundverschluß ein COLD[®]-Katheter (4 Fr Oxymetrie-Thermo-Dye-Dilutionssonde mit Lumen, Pulsion Medical Systems, München, Deutschland) bis ca. 30 cm in die Aorta descendens eingeführt wurde. Der COLD[®]-Katheter diente zur

- Bestimmung der intravasalen Indocyaningrün-Konzentration
- Berechnung der Indocyaningrün-Plasmaverschwinderate (Disappearancerate = PDR_{ICG}).
- kontinuierlichen arteriellen Blutdruckmessung
- arteriellen Blutentnahme
- ITBV-Messung

2.4.2 Präparation des Abdomens

Der Bauchraum wurde durch eine mediane Laparotomie vom Processus xiphoideus bis kurz vor die Symphyse eröffnet (Abb. 5). Zur Messung des Blutflusses wurden Ultraschallflussmessköpfe um folgende Gefäße platziert:

1. Arteria hepatica propria
2. Arteria mesenterica cranialis (entspricht der Arteria mesenterica superior beim Menschen)
3. Vena portae

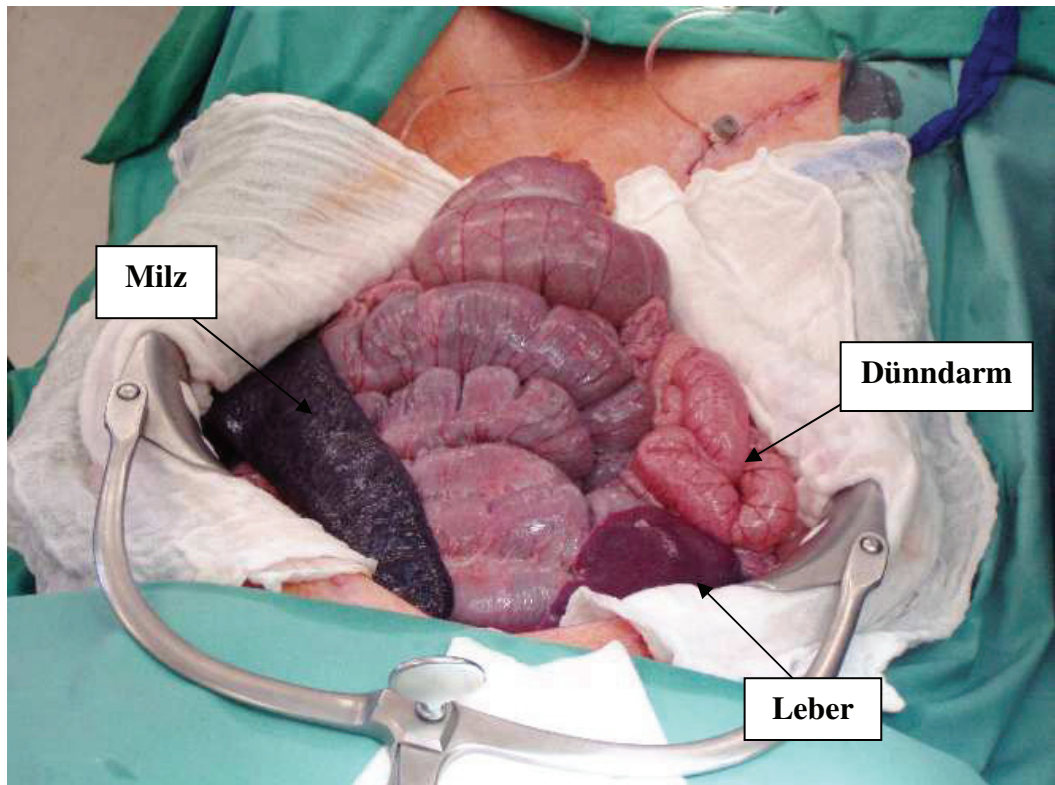


Abb. 5 Situs Abdomen Übersicht

Die Freilegung der Arteria mesenterica cranialis erfolgte distal der großen Magenkurvatur und proximal des Pankreas. Im Anschluss wurde das Gefäß mit Ligaturen umschlungen und mit einem Transit-Time-Ultraschallmesskopf (Transonic Systems Inc., Ithaca, NY, USA) versehen. Zur besseren Signalübermittlung wurde er mit Ultraschallgel unterspritzt. Die im Ligamentum hepatoduodenale verlaufende Arteria hepatica communis wurde in einer Länge von 1cm freigelegt und mit einer Ligatur versehen. An ihr wurde ein der Größe des Gefäßes angepasster Ultraschallflussmesskopf (Gr. 2, 3, 5) installiert und dieser mit Ultraschallgel unterspritzt. Am dorsalen Rand des Ligamentum hepatoduodenale wurde die Portalvene freipräpariert und mit einem entsprechendem Ultraschallflussmesskopf versehen. Zudem erfolgte eine Punktion folgender Gefäße:

- Vena hepatica
- Vena mesenterica cranialis
- Vena portae

Kurz vor Eintritt in die Leber wurde die Vena portae punktiert. Mittels Seldingertechnik wurde ein 20 G Katheter (Vyggon[®], Ecousen, Frankreich) eingeführt, dessen Spitze im Bereich der Leberpforte lag. Der Katheter wurde an der Pankreaskapsel fixiert. Zweck dieses Portalvenenkatheters war neben der Druckmessung die Entnahme von portalvenösem Blut sowie die Applikation des Endotoxins.

Kaudal des Zusammenflusses mit der Vena lienalis wurde die Vena mesenterica superior ebenfalls in Seldingertechnik punktiert, ein 16 G Einlumenkatheter (16 G Central Venous Catheterization Set, Arrow, Raeding, PA, USA) eingeführt und an der Mesenterialwurzel fixiert. Analog der Vena portae erfolgte hier die Druckmessung und die Blutentnahme.

Die Vena hepatica wurde durch das Leberparenchym mit einem 16 G Einlumenkatheter (16 G Central Venous Catheterization Set, Arrow, Reading, PA, USA) punktiert. Dieser wurde dann an der Leberkapsel fixiert. Hierdurch waren hepatovenöse Blutentnahmen und eine kontinuierliche Druckmessung möglich.

Für eine kontinuierliche Harnableitung wurde ein suprapubischer Blasenkatheter gelegt, der mit einer Tabaksbeutelnaht an der Blase fixiert wurde.

Es folgte die Anlage der Tonometriesonde zur CO₂-Überwachung. Dazu wurde im Bereich des Jejunums eine ca. 0,5 cm lange Inzision vorgenommen. Anschließend wurde die Öffnung desinfiziert und die Tonometriesonde, wie in Abb. 6 zu sehen, in das Lumen vorgeschoben. Die Fixierung erfolgte auch hier mittels Tabaksbeutelnaht.

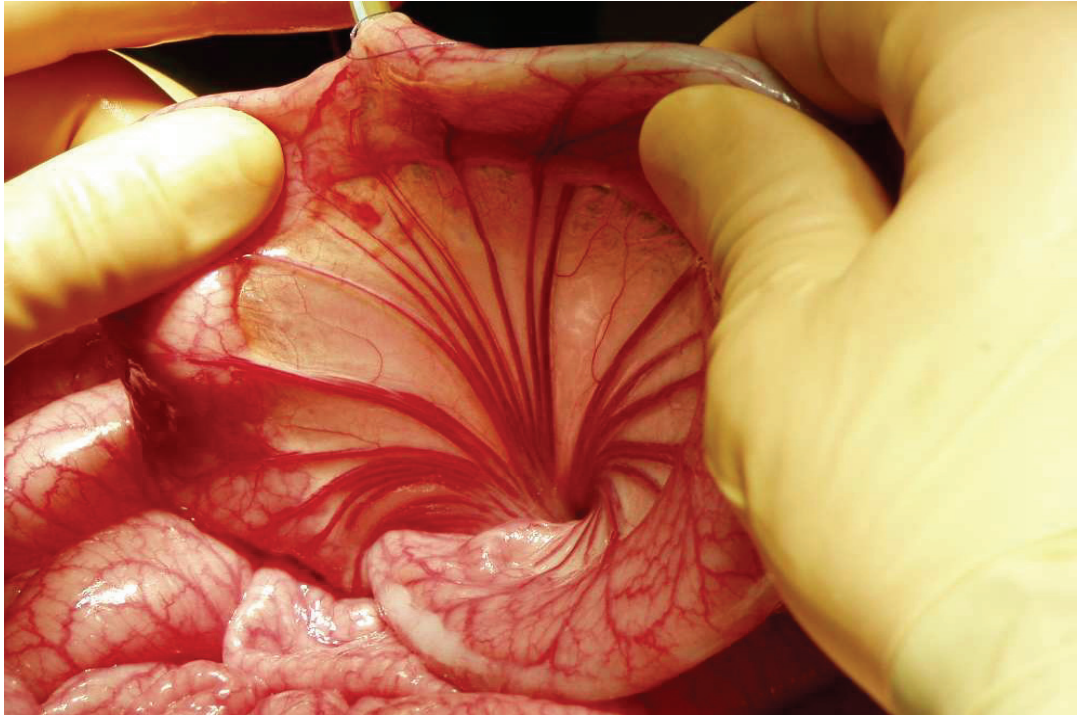


Abb. 6 Mesenterialgefäßarkaden, Einlage der Tonometriesonde

Abschließend wurde das Abdomen mit einer fortlaufenden Naht bis auf eine 10 cm lange Öffnung verschlossen. Diese diente den Oberflächen- pO_2 -Messungen an der Leber sowie Serosa und Mukosa des Darmes.

2.5 Messmethoden

2.5.1 Hämodynamik

2.5.1.1 Herzfrequenz

Die Herzfrequenz wurde kontinuierlich über die Spitzenabstände der Druckkurve der Arteria femoralis ermittelt.

2.5.1.2 Herzzeitvolumen

Auf der Grundlage der Thermodilutionsmethode [Ganz 1972] wurden 10 ml eiskühlte ($2 - 4\text{ }^{\circ}\text{C}$) physiologische NaCl-Lösung über den proximalen Schenkel des Swan-Ganz-Katheters in den rechten Vorhof appliziert. Mittels eines

Temperatursensors an der Spitze des Katheters wurde in der Arteria pulmonalis eine Abkühlung des Blutes registriert.

Aus drei Einzelmessungen mit höchstens 10 %-iger Abweichung wurde ein Mittelwert berechnet, um ventilationsbedingte Messfehler zu minimieren. Die Berechnung des Herzzeitvolumens (HZV) erfolgte mittels eines hämodynamischen Monitors (Baxter CO-Computer, Unterschleißheim, Deutschland) über die Gleichung nach Stewart und Hamilton:

$$\text{HZV} = (T_b - T_i) \cdot V_i \cdot K / \int \Delta T_b \cdot dt$$

T_b :	Bluttemperatur vor Injektion des Kältebolus
T_i :	Temperatur der injizierten Lösung
V_i :	Injektionsvolumen
$\int \Delta T_b \cdot dt$:	Fläche unter der Thermodilutionskurve
K :	Korrekturkonstante, welche sich aus spezifischen Gewichten und spezifischer Wärmeleitung von Blut und Injektat zusammensetzt

2.5.1.3 Intravasale Druckmessungen

Die Messung intravasaler Drücke erfolgte über Druckaufnehmer (Medex Medical Inc., Halslingden, Rossendale, Lancashire, GB), die über Spülsysteme (Fa. Braun, Melsungen AG, Melsungen, Deutschland) mit den intravasalen Kathetern verbunden waren und kontinuierlich mit einer 0,9 %-igen NaCl-Lösung mit 5 IE Heparin/ ml gespült wurden. Dabei wurden folgende Drücke registriert:

- Arteria femoralis arterieller Blutdruck (systolischer, diastolischer, mittlerer arterieller Druck)
- Arteria pulmonalis pulmonalarterieller Druck
pulmonalkapillärer Verschlußdruck
- Vena cava cranialis zentraler Venendruck
- Vena portae portalvenöser Druck
- Vena hepatica hepatovenöser Druck
- Vena mesenterica mesenterialvenöser Druck

2.5.1.4 Blutflussmessungen

Die Blutflüsse der in Kapitel 2.4.2. beschriebenen Gefäße wurden mit perivaskulär angelegten Ultraschallflussmessköpfen gemessen, die um die Arteria hepatica, Arteria mesenterica cranialis sowie um die Vena portae platziert wurden. Die Ultraschallflussmessköpfe arbeiten nach dem Ultraschalllaufzeitverfahren, das auf Änderung der Ausbreitungsgeschwindigkeit von Schallwellen durch vorhandene Strömung beruht. Dabei werden zwei Ultraschallsignale abwechselnd vorwärts und rückwärts gesendet und anschließend vom jeweiligen Transducer zurückgeworfen. Diese werden von einem Sensor in ein elektrisches Signal umgewandelt. Die Zeit, die eine Ultraschallwelle über das Gefäß von einem Transducer zum anderen braucht, wird als Transit-Zeit bezeichnet. Die Geschwindigkeit des Blutvolumens, welches durch das Gefäß strömt, wird aus der Differenz der integrierten Transit-Zeiten ermittelt [Heimisch 1996].

Die Registrierung und Darstellung der Messdaten erfolgte durch einen Blutflussmesser (Flow Meter T 208, Transonic Systems Inc., Ithaca, NY, USA) und dem PO-NE-MAH[®] Auswertungsprogramm.

Aus den Messwerten der zuvor beschriebenen Verfahren ließ sich der totale hepatische Blutfluss (THBF) durch Addition des hepatoarteriellen Blutflusses (HABF) und des portalvenösen Blutflusses (PVBF) berechnen.

2.5.2 Blutgasanalyse

Die Blutproben für die Blutgasanalysen wurden mit Hilfe von heparinisierten Spritzen abgenommen und sofort analysiert. Die Analyse erfolgte am Blutgasautomaten ABL 615 (Radiometer Copenhagen, Kopenhagen, Dänemark). Dabei wurden die Sauerstoffsättigung, Hämoglobinkonzentration, Hämatokrit, pH-Wert, pO₂ und der pCO₂ bestimmt sowie das Bikarbonat und die Basenabweichung berechnet.

2.5.3 Sauerstoffangebot und –verbrauch

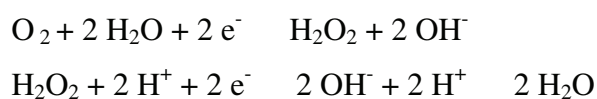
Die Werte der Blutgasanalyse und die der Hämodynamik bildeten die Grundlage für die Berechnung folgender Parameter:

- Sauerstoffgehalt: arteriell, gemischtvenös, portalvenös, mesenterialvenös
- Sauerstoffangebot: systemisch, hepatisch, intestinal
- Sauerstoffverbrauch: systemisch, hepatisch, intestinal

Die zur Berechnung notwendigen Formeln befinden sich im Anhang.

2.5.4 Gewebesauerstoffpartialdruck

Die Messungen der Oberflächensauerstoffpartialdrücke der Serosa und Mukosa des Dünndarmes sowie der Leber erfolgten unter Verwendung einer Sauerstoff-8-Kanalelektrode (Fa. Eschweiler, Kiel, Deutschland) nach der Methode von Kessler und Lübbers [Kessler 1976, Lübbers 1977a, Spiegel 1985, Spiegel 1987]. Diese Mehrdrahtoberflächenelektrode (MDO) besitzt acht einzeln isolierte Platinmessdrähte, die zirkulär um einen Glaszylinder eingelassen sind. So kann an acht Stellen gleichzeitig gemessen werden. Die Sauerstoffpartialdruckmessung unterliegt dabei einer Redoxreaktion:



Bei dieser Reaktion wird ständig Sauerstoff verbraucht. Je mehr Sauerstoffmoleküle reduziert werden, desto stärker ist der Stromfluss. Die an der Elektrode angelegte Spannung wird soweit erhöht, bis alle Sauerstoffmoleküle reduziert sind. In diesem Fall beträgt die Sauerstoffkonzentration an der Kathodenoberfläche gleich Null. Die Stromstärke wird allein durch die Menge des nachdiffundierenden Sauerstoffs bestimmt. Die Spannung, bei der ein Reduktionsstrom ausgelöst wird, liegt bei 600 - 800 mV. Oberhalb dieser Grenze steigt der Stromfluss an, da zusätzlich andere stromliefernde elektrochemische Reaktionen ablaufen.

Die treibende Kraft für die Diffusion des Sauerstoffs aus dem Gewebe zur Elektrode ist ein Konzentrationsgefälle, welches durch die Differenz der Sauerstoffpartialdrücke an der Platinoberfläche und dem Gewebe entsteht. Je größer die Differenz umso stärker sind die Ausgleichsbestrebungen, und desto höher ist der Diffusionsgrad. Der Stromfluss verhält sich zum Gewebepartialdruck proportional. Die Elektroden wurden vor jedem Versuch neu präpariert und vor jedem Messstatus geeicht und neu kalibriert. Um eine von der Umgebungsluft unabhängige Messung zu gewährleisten, wurde die Elektrode mittels eines exakt angepassten Aufsetzhütchens auf die Leber-, Serosa-, und Mukosaoberfläche aufgesetzt. Sobald sich konstante Diffusionsbedingungen einstellten, erfolgte die Registrierung der Daten. Zur Aufnahme und Speicherung dieser Messdaten wurde ein elektronisches Kompaktsystem mit integriertem Rechner (Ingenieurbüro für Mess- und Datentechnik, Dipl. Ing. K. Mussler, Aachen, Deutschland) benutzt, das parallel dazu die Erstellung der Ergebnisse in Form von pO_2 -Histogrammen ermöglichte.

2.5.5 Messungen mit dem COLD[®] System

Das COLD[®] System (Pulsion Medical Systems, München, Deutschland) ist ein integriertes Gerät zur Bestimmung von Herzzeitvolumen, Blutvolumina (insbesondere des intrathorakalen Blutvolumens), extravasalem Lungenwasser und der Leberfunktion.

Das Prinzip beruht auf einer Kombination von Reflexiofotometrie und Temperaturmessung. Über einen zentralvenösen Zugang wird eine definierte Menge des vorher gekühlten Indocyaningrünfarbstoffes (ICG) appliziert. Dieser vermischt sich zuerst mit dem enddiastolischen Volumen des rechten Vorhofs und wird dann in die rechte Herzkammer weitertransportiert, wo er weiter verdünnt wird. Der injizierte Farbstoff läuft mit der Geschwindigkeit des Herzzeitvolumens durch die Lunge, den linken Vorhof, die linke Kammer bis zur Temperaturmessstelle in der Arteria femoralis bzw. distalen Aorta (Abb. 7, 8).

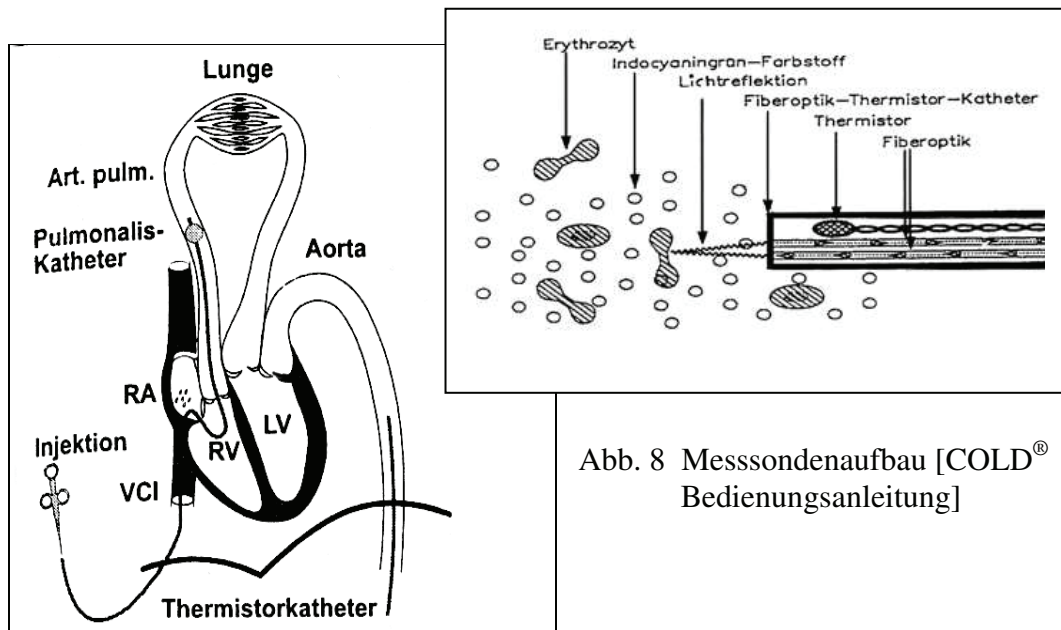


Abb. 8 Messsondenaufbau [COLD®
Bedienungsanleitung]

Abb. 7 Katheterpositionierung [Kisch 1995]

Der sich stromabwärts ergebende Temperaturverlauf ist abhängig vom Fluss und dem von der Kältewelle durchlaufenen Volumen. Die Veränderungen werden als Thermodilutions (Kälteverdünnungs)-/Zeitkurve registriert und zur Bearbeitung an eine zugehörige Recheneinheit weitergeleitet. Durch Konvektion und Diffusion kann bei entsprechender Austauschoberfläche und Zeit die Kälte auch extravasale Räume erfassen. Die Kältewelle diffundiert in den extravasalen Raum der Lunge - vorwiegend den Lungenwasserraum (EVLW) - und zusätzlich in den intrathorakalen intravasalen Raum (ITBV).

Im Thorax befinden sich drei variable Volumina, die sich gegenseitig beeinflussen können. Dazu zählen das intrathorakale Blutvolumen das intrathorakale Gasvolumen und das extravasale Lungenwasser. Das intrathorakale Blutvolumen (ITBV) setzt sich zusammen aus den enddiastolischen Herzvolumina (EDV) und dem pulmonalen Blutvolumen (PBV). Im COLD® System wird das ITBV berechnet aus dem arteriellen Herzzeitvolumen und der mittels Fieberoptik gemessenen mittleren Durchgangszeit des Farbstoffs ICG vom Ort der zentralvenösen Injektion bis zum Ort der arteriellen Messung.

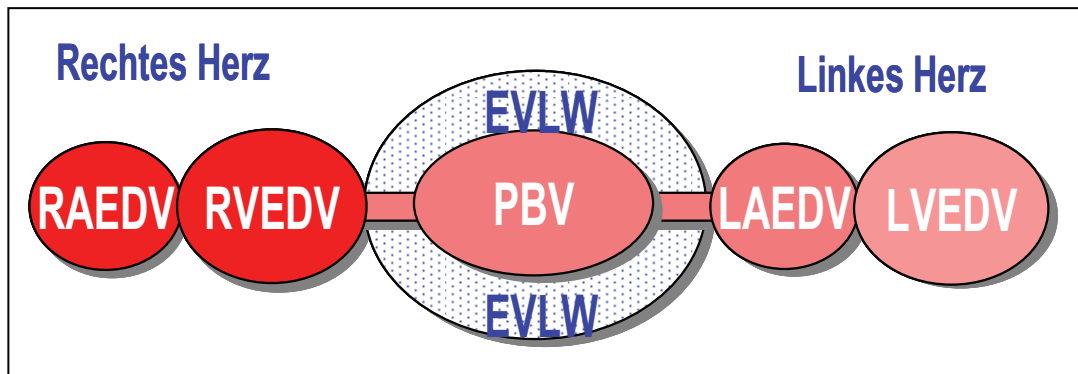


Abb. 9 Mischkammern im kardiopulmonalen System [Pulsion Medical System]

RAEDV enddiastolisches Volumen des rechten Vorhofs

RVEDV enddiastolisches Volumen des rechten Ventrikels

PBV pulmonales Blutvolumen

LAEDV enddiastolisches Volumen des linken Vorhofs

LVEDV enddiastolisches Volumen des linken Ventrikels

EVLW extravasales Lungenwasser

Mit dem Farbstoff Indocyaningrün (ICG) kann der Intravasalraum gut markiert werden, da er sich vorwiegend an β -Lipoproteine bindet, die zu 99,9 % - selbst bei schwerstem Kapillarleck - intravasal bleiben. Das ITBV ist ein wesentlicher Indikator des kardialen Preloads, welches den Status des zirkulären Blutvolumens anzeigt. Schon Lichtwarck-Aschoff konnte zeigen, dass bei beatmeten Patienten das ITBV den Status des zirkulierenden Blutvolumens besser anzeigt, wogegen die bisher gebrauchten Füllungsdrücke (zentralvenöser Druck, pulmonalkapillärer Verschlussdruck) keinen Zusammenhang zur Kreislauffüllung aufwiesen. Es werden im Gegensatz zu den Füllungsdrücken die Werte nicht verfälscht durch Beatmung oder intraabdominellen Druck [Lichtwarck-Aschoff 1992].

2.5.5.1 Indocyaningrün-Plasmaverschwinderate

Die Plasmaverschwinderate ist ein Maß für die exkretorische Funktion der Leber. Sie gibt an, wieviel Prozent des Farbstoffs Indocyaningrün (ICG) pro Minute aus dem zirkulierenden Blut verschwinden. ICG wird vollständig aus der Blutbahn eliminiert und über die Galle ausgeschieden. Die Ausscheidungskinetik ist aber nicht nur von der Leberfunktion und -perfusion abhängig, sondern auch vom

Verteilungsvolumen [Spiegel 1998]. Für die Berechnung wird nach Abschluss der Verteilungsphase ein Durchmischungszeitpunkt angenommen. Anhand der arteriellen Farbstoffkurve wird der durch die hepatische Elimination bedingte ICG-Konzentrationsabfall vom Durchmischungszeitpunkt bis 240 Sekunden nach Injektion ermittelt. Die Plasmaabbaurate von ICG wird dann wie folgt berechnet [Leevy 1979]:

$$\text{PDR}_{(\text{ICG})} = 100 \times \ln 2 / T_{1/2}$$

$\text{PDR}_{(\text{ICG})}$: Plasmaabbaurate von ICG

$T_{1/2}$: Halbwertszeit von ICG

2.5.6 Klinische Chemie

Die Parameter Glukose, Laktat, Elektrolyte, Serumtransaminasen und Katecholamine wurden nach Standardmethoden bestimmt. Dazu wurde arterielles Blut entnommen, zentrifugiert und der Plasmaüberstand abpipettiert. Dieser wurde bis zur endgültigen Analyse im Institut für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin der Universität Rostock (Direktor: Prof. Dr. med. P. Schuff-Werner) bei -70°C tiefgefroren.

2.6 Versuchsablauf

2.6.1 Untersuchungsprotokoll

Nach erfolgter Präparation und 2-stündiger Ruhephase wurden die Versuchstiere in 2 randomisierte Gruppen eingeteilt.

- | | | |
|-----|---|--|
| CE | - | Clonidin, Endotoxin und kontinuierliche Flüssigkeitstherapie |
| CEV | - | Clonidin, Endotoxin und zusätzliches Volumen zur Konstanthaltung des intrathorakalen Blutvolumens (ITBV) |

Nach dem Ausgangsstatus (MZP 1) wurde Clonidin zentralvenös appliziert (MZP 2) einleitend mit einem Bolus von $2 \mu\text{g kg}^{-1}$ und weiterführend mit kontinuierlicher Infusion von $2 \mu\text{g kg}^{-1} \text{ h}^{-1}$. Die Endotoxingabe (Salmonella

abortus equi) von $0,5 \mu\text{g kg}^{-1} \text{ h}^{-1}$ erfolgte eine Stunde nach Clonidingabe als kontinuierliche Infusion in die Vena portae. Der darauf folgende Anstieg des pulmonalarteriellen Druckes (PAP) wurde als MZP 3 festgelegt. Weitere Messungen erfolgten 3 Stunden (MZP 4) und 5 Stunden (MZP 5) nach der Endotoxingabe. Der Versuchsablauf ist in Abb. 10 schematisch dargestellt.

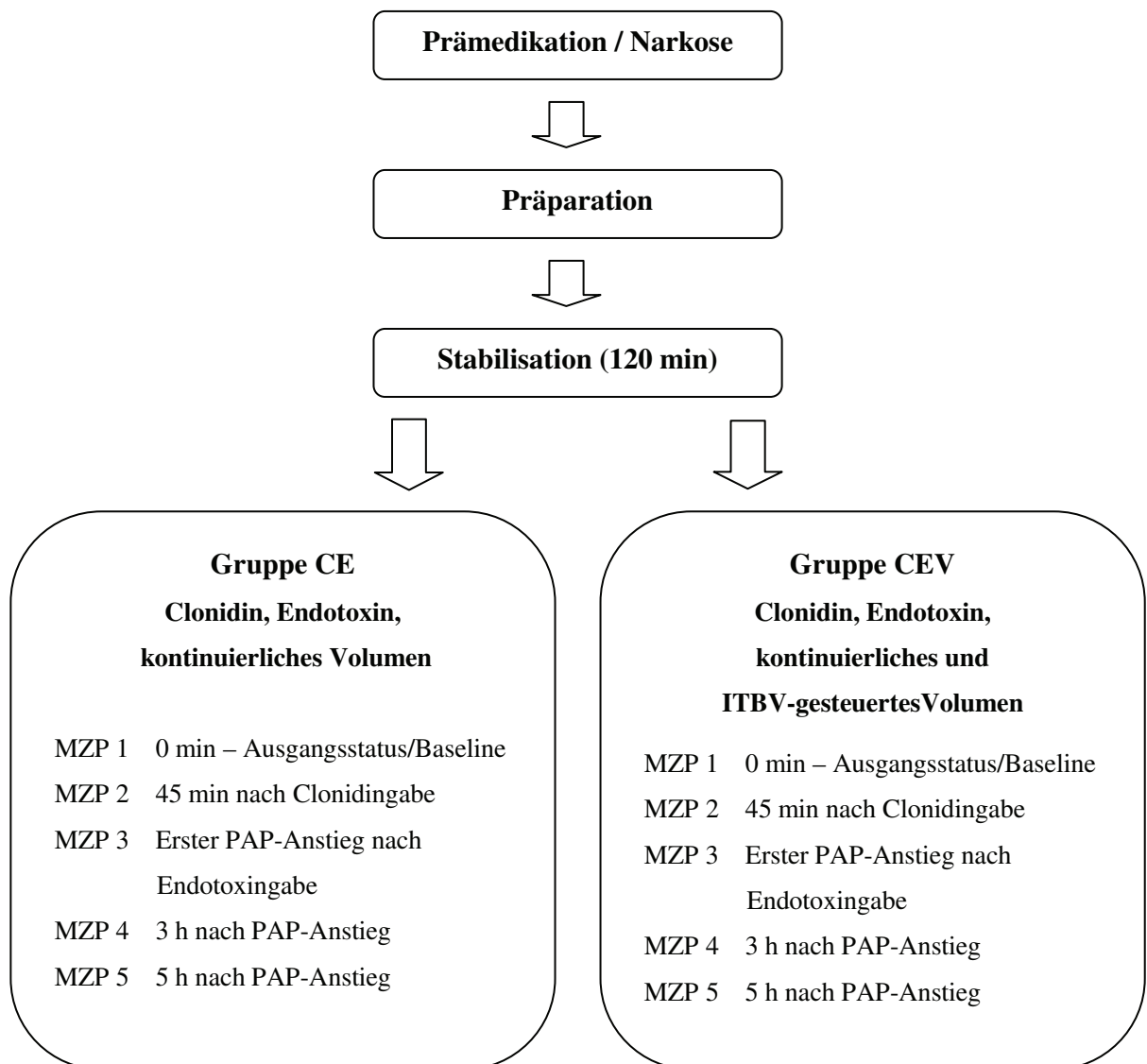


Abb. 10 Darstellung des Versuchsablaufs

2.6.2 Messstatus

Alle Tätigkeiten zur Aufnahme der Parameter unterlagen während des Messzeitpunktes einer standardisierten Reihenfolge.

1. Erfassung der hämodynamischen und respiratorischen Parameter sowie der Urinmenge
2. Herzzeitvolumenbestimmung
3. Blutentnahmen: aus Arteria femoralis, Arteria pulmonalis, Vena portae, Vena hepatica, Vena mesenterica cranialis
4. Messung des Sauerstoffoberflächenpartialdruckes der Leber, Serosa und Mukosa des Dünndarms
5. Messung des Intrathorakalen Blutvolumens (ITBV)

2.7 Datenverarbeitung und statistische Methoden

Alle erhobenen Messwerte und die daraus abgeleiteten Parameter wurden in einer Datenbank (Access, Microsoft) gesammelt. Sie diente als Grundlage für die nachfolgende statistische Auswertung mit dem Programm „JMP 4.0.0“ (SAS Institut Inc.).

Im Verlauf der statistischen Bearbeitung wurden zunächst die Unterschiede innerhalb der Gruppen zwischen den einzelnen Messzeitpunkten mit Hilfe des Friedman Tests und nachfolgendem Wilcoxon Test verifiziert.

Die Abweichungen zwischen den beiden Gruppen wurden durch den Mann-Whitney Test analysiert. Das Signifikanzniveau wurde bei $p < 0,05$ festgelegt.

Die Ergebnisdarstellung erfolgte als Median mit erster (25 % Perzentile) und dritter (75 % Perzentile) Quartile in Tabellenform und Boxplots mittels „SPSS“ (SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

- Signifikanz zwischen den Gruppen zum gleichen MZP

§ - Signifikanz innerhalb der Gruppe vs Ausgangsmesszeitpunkt

3 Ergebnisse

3.1 Biometrische Daten

Die biometrischen Daten der jeweils sieben Versuchstiere beider Gruppen waren vergleichbar: Ihr Körpergewicht betrug im Mittel 32 in der CE-Gruppe und 33 kg in der CEV-Gruppe.

3.2 Systemische Hämodynamik

Herzzeitvolumen (Abb. 11)

Das Herzzeitvolumen (HZV) sank in beiden Gruppen im MZP 2, 3, 4 und 5 im Vergleich zum Ausgangs-MZP. Zudem ist das HZV im 5. MZP der CEV-Gruppe erhöht im Vergleich zum 5. MZP der CE-Gruppe.

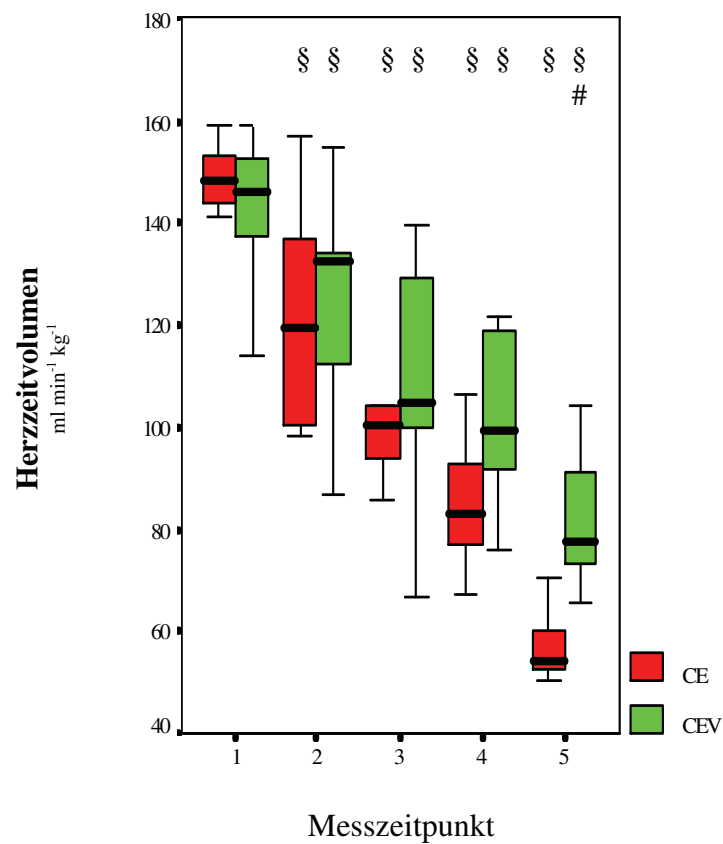


Abb. 11 Herzzeitvolumen (ml min⁻¹ kg⁻¹)

§ = Signifikanz innerhalb einer Gruppe vs. MZP 1. $p < 0,05$

= Signifikanz zwischen den Gruppen zum gleichen MZP. $p < 0,05$

Mittlerer arterieller Druck (Abb. 12)

Ein Anstieg des mittleren arteriellen Druckes (MAP) zum MZP 1 war in beiden Gruppen nur im MZP 5 zu verzeichnen.

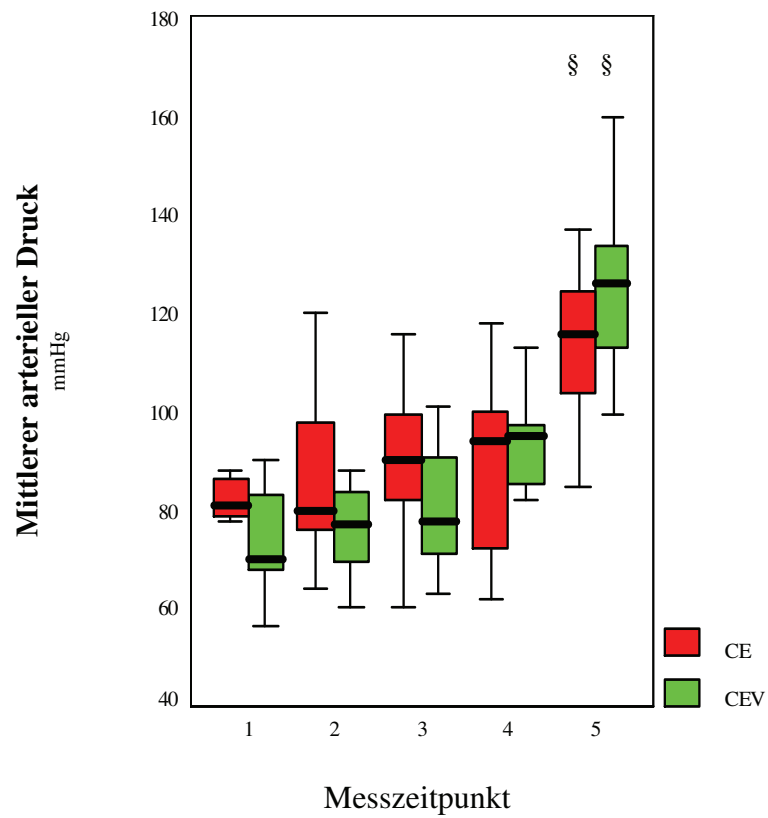


Abb. 12 Mittlerer arterieller Blutdruck (mmHg)

§ = Signifikanz innerhalb einer Gruppe vs. MZP 1. $p < 0,05$

= Signifikanz zwischen den Gruppen zum gleichen MZP. $p < 0,05$

Mittlerer pulmonalarterieller Druck (Abb. 13)

Jeweils im MZP 3, 4 und 5 in der CE- und in der CEV-Gruppe stieg der mittlere pulmonalarterielle Druck (MPAP) gegenüber dem Ausgangs-MZP über 50 % an. Zudem besteht ein Unterschied zwischen den Gruppen zu diesen Messzeitpunkten. In der CEV-Gruppe stieg der MPAP stärker an als in der CE-Gruppe.

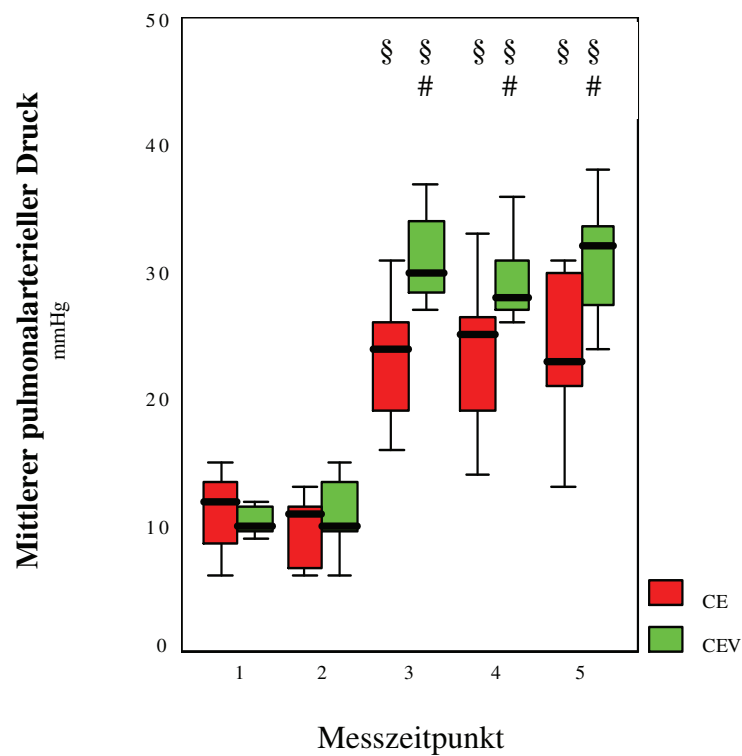


Abb. 13 Mittlerer pulmonalarterieller Druck (mmHg)

§ = Signifikanz innerhalb einer Gruppe vs. MZP 1. $p < 0,05$

= Signifikanz zwischen den Gruppen zum gleichen MZP. $p < 0,05$

Systemischer Gefäßwiderstand (Abb. 14)

Im MZP 4 und 5 der CE-Gruppe sowie im MZP 5 der CEV-Gruppe erhöhte sich der systemische Gefäßwiderstand (SVR) gegenüber dem MZP 1. Zudem besteht ein Unterschied im Status 5 beider Gruppen. In der CEV-Gruppe stieg der systemische Gefäßwiderstand geringer als in der CE-Gruppe.

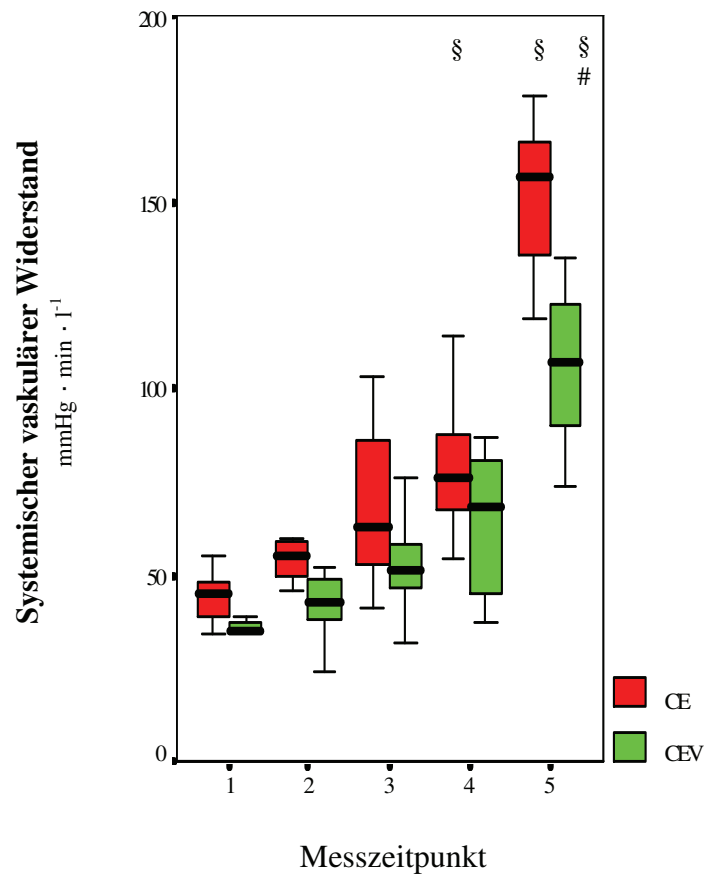


Abb. 14 Systemischer vaskulärer Widerstand (mmHg · min l⁻¹)

§ = Signifikanz innerhalb einer Gruppe vs. MZP 1. $p < 0,05$

= Signifikanz zwischen den Gruppen zum gleichen MZP. $p < 0,05$

Herzfrequenz (Tab. 1)

Die Herzfrequenz (HF) änderte sich in beiden Gruppen nicht signifikant.

Zentralvenöser Druck (Tab. 1)

Im MZP 3, 4 und 5 der CEV-Gruppe erhöhte sich der zentralvenöse Druck (ZVD) gegenüber dem MZP 1 sowie im MZP 4 und 5 auch gegenüber der CE-Gruppe.

Pulmonalarterieller Verschlussdruck (Tab. 1)

Eine Erhöhung des pulmonalarteriellen Verschlussdruckes (PAOP) im Vergleich zum MZP 1 zeigte sich in den MZP 3, 4 und 5 der CEV-Gruppe. Im MZP 5 der CEV-Gruppe stieg der pulmonalarterielle Verschlussdruck vergleichend zur CE-Gruppe über 100 %.

Schlagvolumen (Tab. 1)

Das Schlagvolumen (SV) fiel in beiden Gruppen in den Messzeitpunkten 4 und 5 ab. In der CEV-Gruppe war der Abfall des SV geringer als in der CE-Gruppe.

	CE	CEV	CE	CEV	CE	CEV	CE	CEV	CE	CEV
MZP	1	1	2	2	3	3	4	4	5	5
HF	103	101	92	98	100	92	117	104	102	90
(1 min ⁻¹)	(96-115)	(90-104)	(76-100)	(70-100)	(86-108)	(79-105)	(99-129)	(94-116)	(77-116)	(77-94)
SV	1,4	1,4	1,3	1,4	1,0	1,3	0,8 §	0,9 §#	0,5 §	0,9 §#
(ml kg ⁻¹)	(1,3-1,7)	(1,4-1,6)	(1,2-1,7)	(1,3-1,5)	(0,9-1,5)	(1,0-1,5)	(0,6-1,0)	(0,9-1,1)	(0,4-0,8)	(0,7-1,2)
ZVD	1	1	1	1	2	2 §	1	4 §#	2	5 §#
(mmHg)	(0,2-1,5)	(0,5-1,4)	(0,5-1,5)	(0,6-2,5)	(0,5-2,3)	(1,5-3,8)	(0,5-1,8)	(2,6-5,6)	(1,4-2,0)	(3,4-8,8)
PAOP	1	2	2	2	5	3 §	5	4 §	3	7 §#
(mmHg)	(0,5-1,9)	(1,4-2,3)	(0,7-2,0)	(0,9-3,3)	(1,5-8,0)	(1,8-8,2)	(2,1-7,3)	(2,9-6,3)	(1,4-5,0)	(3,8-8,1)
ITBV	28	32	31	30	29	29	27	27 §	24 §	30 #
(ml kg ⁻¹)	(25-38)	(28-36)	(24-35)	(28-34)	(25-32)	(26-31)	(21-30)	(25-28)	(23-27)	(29-32)
EVLW	5,7	6,3	6,2	7,6	6,8	8,2	10,2 §	9,7	10,4 §	10,0 §
(ml kg ⁻¹)	(4,9-7,2)	(4,0-7,4)	(4,8-8,2)	(6,5-8,6)	(5,9-9,5)	(7,4-10,7)	(6,5-12,3)	(7,1-11,4)	(9,4-11,7)	(8,3-11,8)

Tab. 1 Systemische Hämodynamik

§ = Signifikanz innerhalb einer Gruppe vs. MZP 1. p < 0,05

= Signifikanz zwischen den Gruppen zum gleichen MZP. p < 0,05

3.3 Regionale Hämodynamik

Portalvenöser Blutfluss (Abb. 15)

Der portalvenöse Blutfluss (PVBF) sank in beiden Gruppen jeweils im MZP 4 und 5 im Vergleich zum MZP 1.

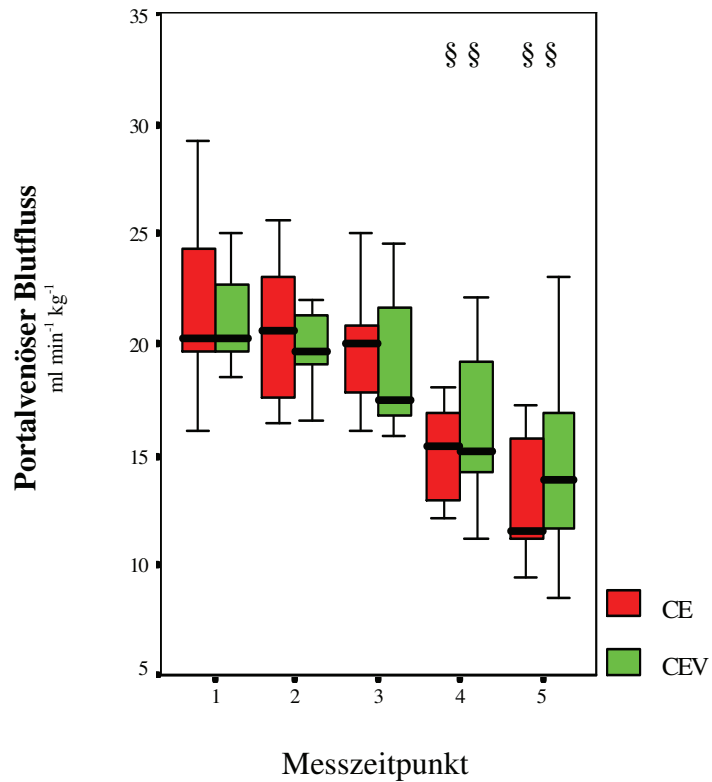


Abb. 15 Portalvenöser Blutfluss (ml min⁻¹ kg⁻¹)

§ = Signifikanz innerhalb einer Gruppe vs. MZP 1. $p < 0,05$

= Signifikanz zwischen den Gruppen zum gleichen MZP. $p < 0,05$

Leberarterieller Blutfluss (Abb. 16)

Im MZP 5 der CE-Gruppe sowie 3 und 5 der CEV-Gruppe zeigten sich deutliche Abfälle des leberarteriellen Blutflusses (HABF) gegenüber des MZP 1.

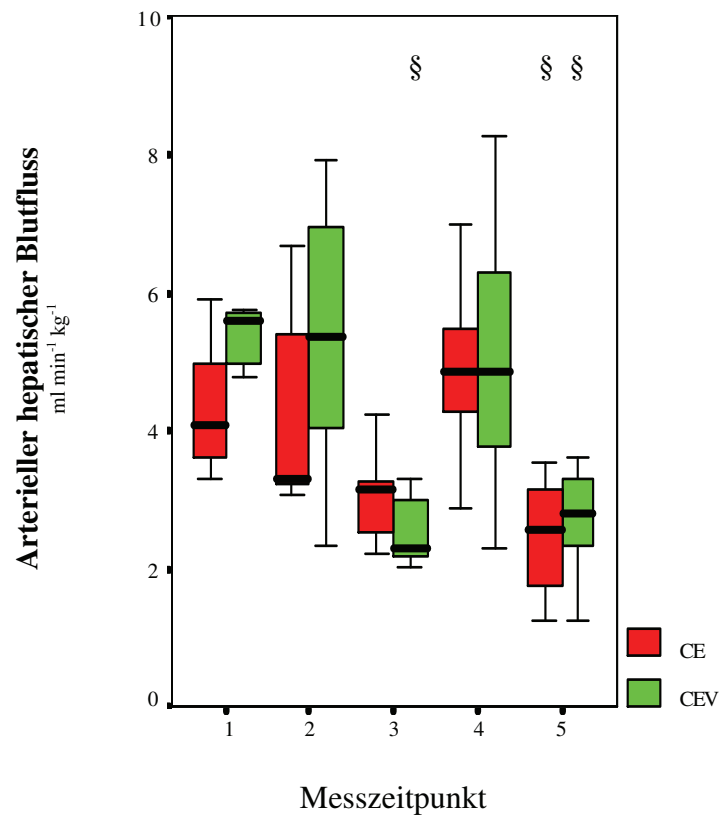


Abb. 16 Arterieller hepatischer Blutfluss ($\text{ml min}^{-1} \text{kg}^{-1}$)

§ = Signifikanz innerhalb einer Gruppe vs. MZP 1. $p < 0,05$

= Signifikanz zwischen den Gruppen zum gleichen MZP. $p < 0,05$

Gesamtheptatischer Blutfluss (Abb. 17)

Ein Abfall des gesamtheptatischen Blutflusses (THBF) konnte in der CE-Gruppe im MZP 4 und 5 sowie im MZP 5 der CEV-Gruppe - im Vergleich zum MZP 1 - gesehen werden.

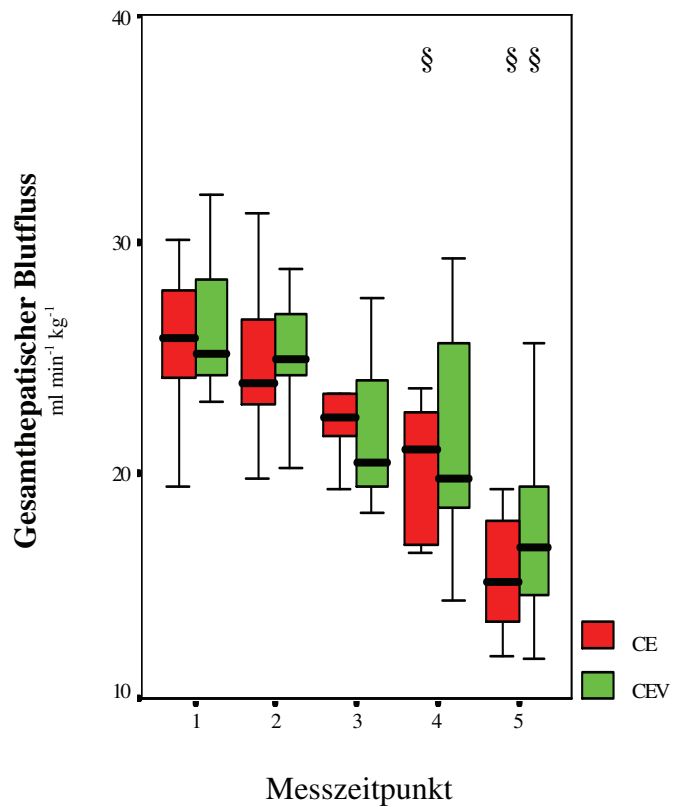


Abb. 17 Gesamtheptatischer Blutfluss (ml min⁻¹ kg⁻¹)

§ = Signifikanz innerhalb einer Gruppe vs. MZP 1. $p < 0,05$

= Signifikanz zwischen den Gruppen zum gleichen MZP. $p < 0,05$

Leberdurchblutung im Verhältnis zum Herzzeitvolumen – THBF/CO (Tab.2)

In der CE-Gruppe im MZP 5 ist im Verhältnis zum MZP 1, ebenso wie im MZP 5 der CEV-Gruppe im Verhältnis zum 5. MZP der CE-Gruppe ein Anstieg zu verzeichnen.

Portalvenöser Blutdruck (Tab. 2)

Ein Anstieg des Blutdruckes in der Vena portae (PVP) ist in der CE-Gruppe im MZP 3 und 5 sowie in der CEV-Gruppe im MZP 5 zu verzeichnen. Im 2. MZP der CEV-Gruppe besteht ein Unterschied zur CE-Gruppe.

Lebervenenöser Blutdruck (Tab. 2)

Im Status 5 der CEV-Gruppe ist ein Anstieg des lebervenenösen Blutdruckes (HVP) im Vergleich zur Baseline und ebenfalls im Vergleich zur der CE-Gruppe zu verzeichnen.

	CE	CEV	CE	CEV	CE	CEV	CE	CEV	CE	CEV
MZP	1	1	2	2	3	3	4	4	5	5
THBF/CO	17	18	23	20	23	20	22	20	27 §	22 #
(%)	(16-21)	(16-20)	(17-24)	(18-23)	(22-24)	(18-22)	(21-26)	(18-23)	(24-28)	(18-22)
PVP	2,4	1,7	3,1	2,0 #	3,6 §	3	3,3	3,7 §	3,8 §	6,4 §
(mmHg)	(2,0-3,0)	(0,6-2,1)	(2,3-3,5)	(0,7-2,2)	(3,4-5,0)	(2,4-4,0)	(2,4-4,5)	(3,3-4,7)	(3,4-4,5)	(4,1-7,5)
HVP	1,4	1,3	1,5	1,1	1,5	1,8	1,5	2	2,2	3,7 §#
(mmHg)	(1,0-1,5)	(1,0-1,8)	(1,0-2,1)	(0,7-1,7)	(1,4-2,3)	(1,5-2,2)	(1,3-2,1)	(1,9-2,3)	(1,5-2,5)	(2,7-4,4)

Tab. 2 Hepatische hämodynamische Variablen

§ = Signifikanz innerhalb einer Gruppe vs. MZP 1. $p < 0,05$

= Signifikanz zwischen den Gruppen zum gleichen MZP. $p < 0,05$

Blutfluss der Arteria mesenterica superior (Abb. 18)

Der Blutfluss der Arteria mesenterica superior (SMABF) sank im MZP 4 und 5 der CE-Gruppe sowie im MZP 4 in der CEV-Gruppe im Vergleich zum Messzeitpunkt 1. Ein Unterschied zwischen den Gruppen ist nur im MZP 4 zu erkennen.

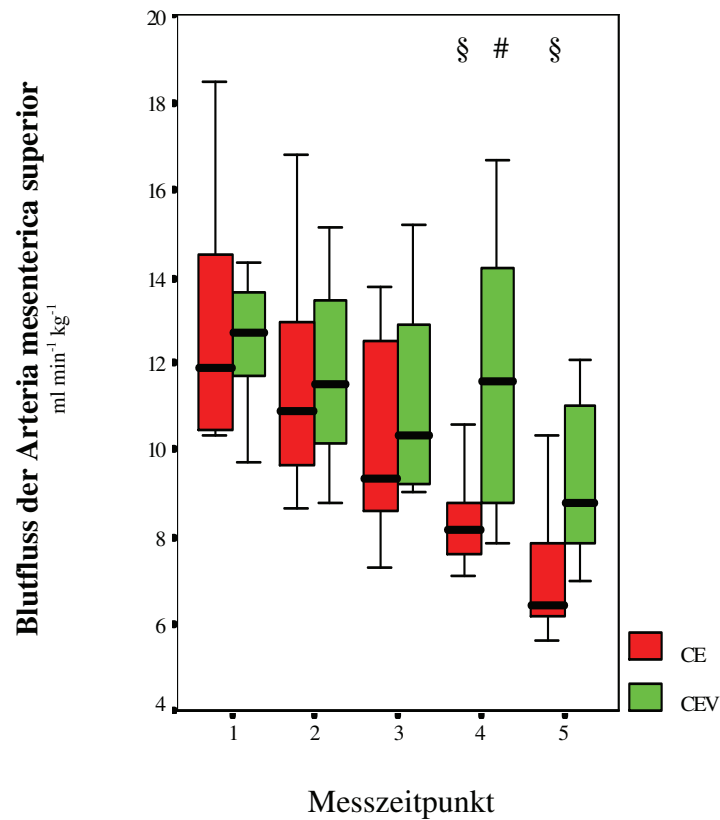


Abb. 18 Blutfluss der Arteria mesenterica superior ($\text{ml min}^{-1} \text{kg}^{-1}$)

§ = Signifikanz innerhalb einer Gruppe vs. MZP 1. $p < 0,05$

= Signifikanz zwischen den Gruppen zum gleichen MZP. $p < 0,05$

3.4 Systemische Oxygenierung

Systemisches Sauerstoffangebot (Tab. 3)

Das systemische Sauerstoffangebot sank in der CE-Gruppe im MZP 3, 4 und 5 und in der CEV-Gruppe im MZP 3 und 5 im Vergleich zum Ausgangsmesszeitpunkt. Im MZP 5 der CEV-Gruppe lag das Sauerstoffangebot höher als in der CE-Gruppe.

Systemische Sauerstoffaufnahme (Tab. 3)

Die systemische Sauerstoffaufnahme nahm in der CE-Gruppe im MZP 5 im Verhältnis zum 1. MZP ab. In der Gruppe CEV lag die systemische Sauerstoffaufnahme im Status 4 und 5 deutlich über dem der Gruppe CE.

Hämoglobinkonzentration (Tab. 3)

Die arterielle Hämoglobinkonzentration (Hb) erhöhte sich in beiden Gruppen im MZP 4 und 5. Die Hb-Konzentration im MZP 5 lag niedriger in der CEV-Gruppe als in der CE-Gruppe.

	CE	CEV	CE	CEV	CE	CEV	CE	CEV	CE	CEV
MZP	1	1	2	2	3	3	4	4	5	5
Sys. O₂-Angebot	20,8	19,2	15,8 §	16,0	13,5 §	14,4 §	13,3 §	16,0	9,7 §	12,6 §#
(ml min ⁻¹ kg ⁻¹)	(20,1-21,7)	(17,8-19,8)	(12,3-19,0)	(12,9-18,4)	(12,6-17,7)	(13,7-17,0)	(12,6-15,7)	(12,9-17,9)	(8,9-11,1)	(11,6-15,3)
Sys. O₂-Aufnahme	8,7	8,3	7,1	8,4	7,4	7,5	7,6	8,0 #	6,4 §	7,6 #
(ml min ⁻¹ kg ⁻¹)	(8,0-9,0)	(7,7-9,1)	(6,9-8,7)	(6,1-8,5)	(6,9-8,4)	(6,9-8,3)	(7,0-7,9)	(7,6-8,8)	(6,0-6,7)	(6,9-8,6)
Hb	6,3	6,1	6,0	6,0	6,5	6,5	7,6 §	7,1 §	8,1 §	7,5 §#
(mmol l ⁻¹)	(6,2-6,7)	(5,9-6,6)	(5,7-6,3)	(5,6-6,5)	(6,1-6,8)	(6-6,5)	(7,3-8,0)	(6,9-7,5)	(7,7-8,3)	(6,8-8)

Tab. 3 Systemische Sauerstoffbilanz

§ = Signifikanz innerhalb einer Gruppe vs. MZP 1. p < 0,05

= Signifikanz zwischen den Gruppen zum gleichen MZP. p < 0,05

3.5 Regionale Oxygenierung

Sauerstoffangebot der Leber (Tab. 4)

Das Sauerstoffangebot der Leber im MZP 5 sank in der CE-Gruppe im Verhältnis zum Ausgangs-MZP um 37 %.

Sauerstoffaufnahme der Leber (Tab. 4)

Die Sauerstoffaufnahme der Leber blieb in beiden Gruppen unverändert.

Lebervenöse Sauerstoffsättigung (Tab. 4)

Die Sauerstoffsättigung der Lebervene nahm in beiden Gruppen im MZP 5 über 30 % gegenüber dem Ausgangswert ab.

MZP	CE 1	CEV 1	CE 2	CEV 2	CE 3	CEV 3	CE 4	CEV 4	CE 5	CEV 5
O₂-Angebot der Leber	2,9	2,6	2,4	2,4	2,6	2,1	2,2	2,2	1,7 §	1,6
(ml min ⁻¹ kg ⁻¹)	(2,2-3,2)	(2,3-3,5)	(2,0-3,1)	(2,1-2,7)	(2,0-2,9)	(1,9-2,3)	(1,8-3,0)	(1,8-3,3)	(1,6-2,3)	(1,5-2,4)
O₂-Aufnahme der Leber	1	0,8	0,7	0,8	0,9	1	0,8	0,8	0,8	1
(ml min ⁻¹ kg ⁻¹)	(0,7-1,1)	(0,6-1,0)	(0,5-1,2)	(0,5-1,0)	(0,7-1,0)	(0,7-1,2)	(0,5-0,9)	(0,5-0,9)	(0,7-1,0)	(0,8-1,1)
Hepato-venöse Sättigung (%)	53	48	56	48	47	39	51	56	36 §	31 §
	(45-58)	(43-64)	(40-56)	(43-60)	(41-50)	(30-52)	(26-57)	(32-58)	(28-38)	(31-33)

Tab. 4 Hepatische Sauerstoffbilanz

§ = Signifikanz innerhalb einer Gruppe vs. MZP 1. p < 0,05

= Signifikanz zwischen den Gruppen zum gleichen MZP. p < 0,05

Gewebesauerstoffpartialdruck der Leber (Abb. 19)

Der Gewebesauerstoffpartialdruck der Leber verringerte sich im MZP 3 der CE-Gruppe im Vergleich zum Ausgangsmesszeitpunkt.

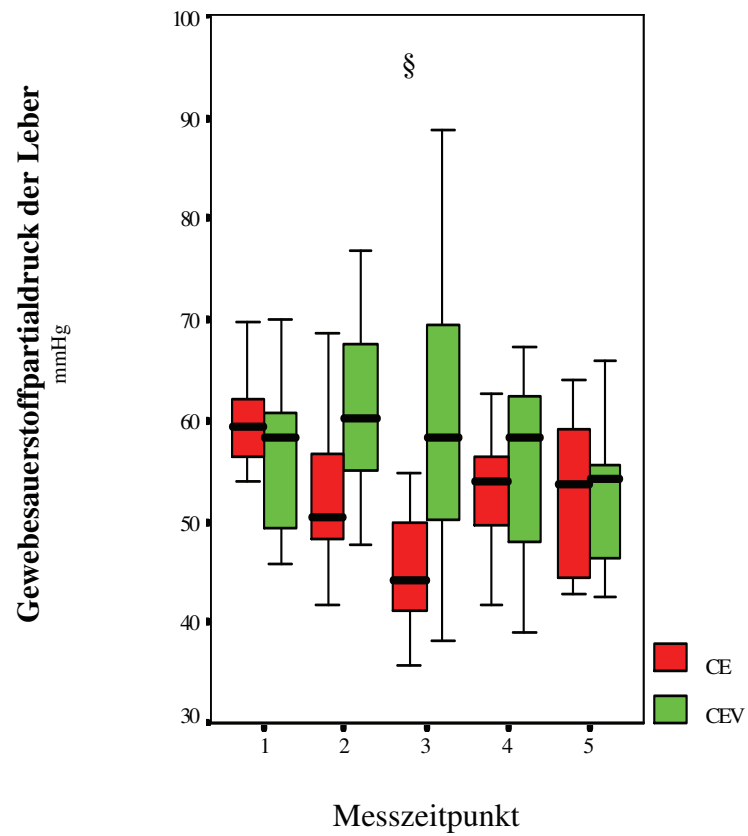


Abb. 19 Gewebesauerstoffpartialdruck der Leber (mmHg)

§ = Signifikanz innerhalb einer Gruppe vs. MZP 1. $p < 0,05$

= Signifikanz zwischen den Gruppen zum gleichen MZP. $p < 0,05$

Gewebesauerstoffpartialdruck der Serosa (Abb. 20)

In der CEV-Gruppe sank der Gewebesauerstoffpartialdruck der Serosa im MZP 5 im Vergleich zum MZP 1.

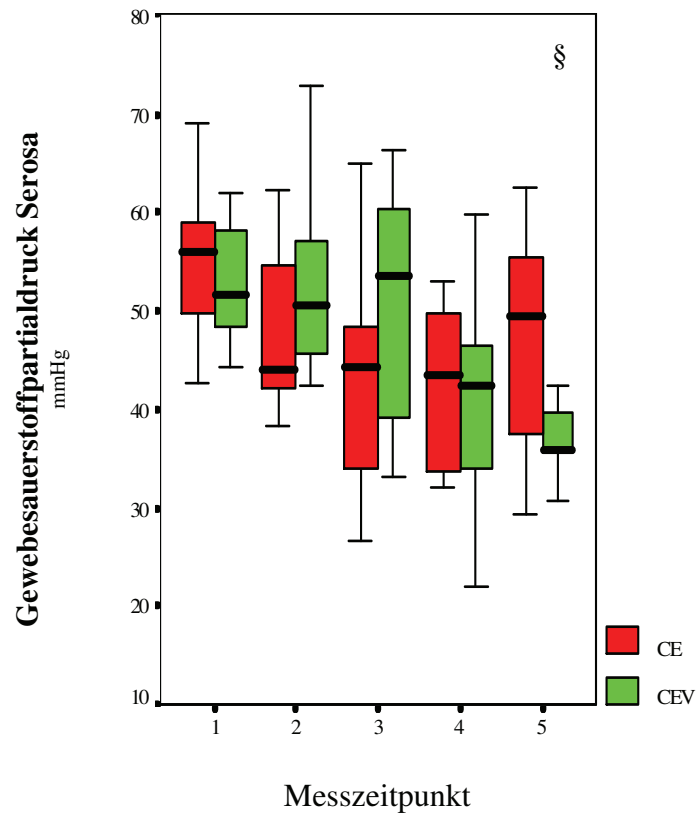


Abb. 20 Gewebesauerstoffpartialdruck der Serosa (mmHg)

§ = Signifikanz innerhalb einer Gruppe vs. MZP 1. $p < 0,05$

= Signifikanz zwischen den Gruppen zum gleichen MZP. $p < 0,05$

Gewebesauerstoffpartialdruck der Mukosa (Abb. 21)

Ein Abfall des O₂-Partialdruckes der Mukosa war in beiden Gruppen im MZP 3, 4 und 5 zu verzeichnen. Desweiteren war der mukosale Gewebesauerstoffpartialdruck der CEV-Gruppe geringer als der der CE-Gruppe im MZP 3.

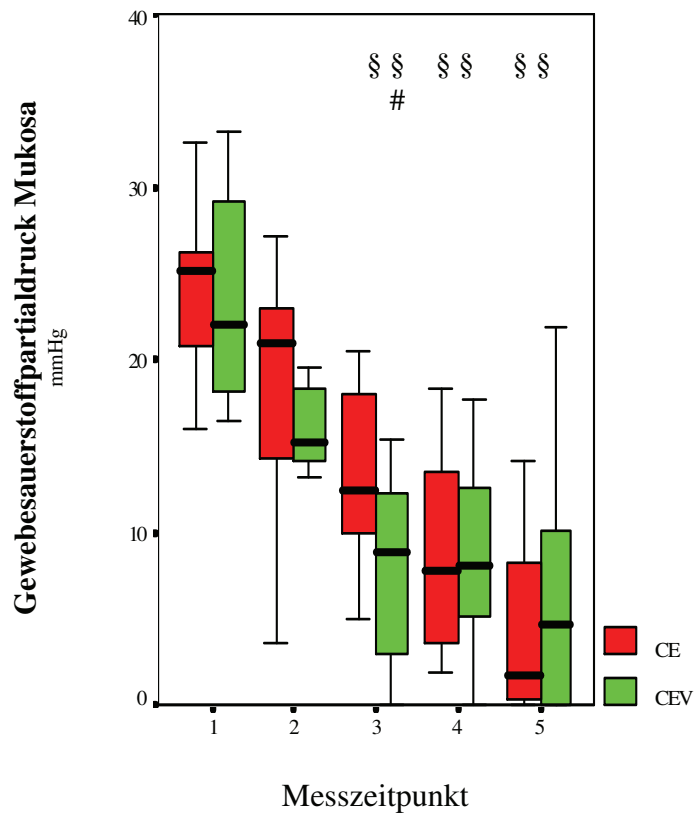


Abb. 21 Gewebesauerstoffpartialdruck der Mukosa (mmHg)

§ = Signifikanz innerhalb einer Gruppe vs. MZP 1. $p < 0,05$

= Signifikanz zwischen den Gruppen zum gleichen MZP. $p < 0,05$

Intestinales Sauerstoffangebot, -aufnahme sowie -sättigung der Vena mesenterica (Tab. 5)

Das intestinale Sauerstoffangebot, die -aufnahme sowie die -sättigung blieben nahezu unverändert in beiden Gruppen.

	CE	CEV	CE	CEV	CE	CEV	CE	CEV	CE	CEV
MZP	1	1	2	2	3	3	4	4	5	5
Intestinales O₂-Angebot (ml min ⁻¹ kg ⁻¹)	1,6 (1,5-2,5)	1,8 (1,5-1,9)	1,5 (1,2-2,3)	1,5 (1,3-2,0)	1,3 (1,1-2,0)	1,5 (1,3-2,0)	1,4 (1,3-1,5)	1,9 (1,4-2,5)	1,2 (1,1-1,5)	1,5 (1,3-2,0)
Intestinale O₂-Aufnahme (ml min ⁻¹ kg ⁻¹)	0,6 (0,6-0,7)	0,5 (0,5-1,0)	0,6 (0,4-0,7)	0,6 (0,5-0,9)	0,6 (0,5-0,7)	0,6 (0,5-0,7)	0,6 (0,5-0,7)	0,6 (0,6-0,9)	0,6 (0,5-0,8)	0,7 (0,5-1,0)
Mesenterial-venöse O₂-Sättigung (%)	54 (52-77)	62 (46-74)	53 (48-83)	52 (47-65)	51 (46-74)	57 (46-69)	57 (42-68)	58 (54-69)	49 (46-60)	50 (45-64)

Tab. 5 Intestinale Sauerstoffbilanz

§ = Signifikanz innerhalb einer Gruppe vs. MZP 1. p < 0,05

= Signifikanz zwischen den Gruppen zum gleichen MZP. p < 0,05

3.6 Funktionsparameter

Intestinaler CO₂-Partialdruck (Tab. 6)

In beiden Gruppen stieg der intestinale CO₂-Partialdruck (piCO₂) vergleichend zur Baseline im Status 5 an. In der CE-Gruppe stieg er um über 45 % und in der CEV-Gruppe um ca. 34 %. Ein Unterschied zwischen beiden Gruppen zeigte sich im Status 3, wobei der intestinale CO₂-Partialdruck der CE-Gruppe höher lag.

Plasmaverschwinderate von Indocyaningrün (Tab. 6)

Die Plasmaverschwinderate von Indocyaningrün (PDR_{ICG}) änderte sich in beiden Gruppen nicht.

	CE	CEV	CE	CEV	CE	CEV	CE	CEV	CE	CEV
MZP	1	1	2	2	3	3	4	4	5	5
piCO₂	6,5	6,2	6,7	6,3	6,7	6,3 #	8	7,5	9,5 §	8,3 §
(kPa)	(6,4-7,8)	(5,5-6,4)	(6,6-7,6)	(5,5-6,7)	(6,4-7,5)	(5,4-6,5)	(7,1-9,3)	(7,0-8,1)	(8,5-9,9)	(7,4-9,4)
PDR_{ICG}	12	17	17	17	16	16	18	16	17	19
(%)	(10-19)	(14-19)	(10-20)	(14-19)	(13-19)	(16-20)	(12-19)	(14-21)	(10-21)	(14-23)

Tab. 6 Funktionsparameter

§ = Signifikanz innerhalb einer Gruppe vs. MZP 1. $p < 0,05$

= Signifikanz zwischen den Gruppen zum gleichen MZP. $p < 0,05$

Leberenzyme (Tab. 7)

Die Laktatdehydrogenase (LDH) sowie die Alaninaminotransferase (ALAT) sanken im MZP 5 nur in der CEV-Gruppe. Die Aspartataminotransferase (ASAT) blieb nahezu unverändert.

	CE	CEV	CE	CEV
MZP	1	1	5	5
LDH (U l ⁻¹)	799 (727-922)	737 (706-866)	681 (656-779)	634 § (578-652)
ALAT (U l ⁻¹)	25 (20-30)	25 (22-29)	19 (17-24)	18 § (15-19)
ASAT (U l ⁻¹)	23 (20-39)	28 (20-38)	32 (25-42)	33 (27-44)

Tab. 7 Leberenzyme

§ = Signifikanz innerhalb einer Gruppe vs. MZP 1. $p < 0,05$

= Signifikanz zwischen den Gruppen zum gleichen MZP. $p < 0,05$

3.7 Respiratorische Parameter (Tab. 8)

Der Kohlendioxidpartialdruck (PaCO_2), Plateaudruck (Pplat) sowie die statische Compliance erhöhten sich in beiden Gruppen im MZP 5 im Verhältnis zum MZP 1.

Der Mitteldruck erhöhte sich in Gruppe CEV im MZP 5 im Vergleich zum ersten Messzeitpunkt.

Die inspiratorische Sauerstoffkonzentration (FiO_2) zeigte eine Erhöhung in beiden Gruppen im MZP 5 im Vergleich zum 1. MZP sowie eine Erhöhung im 4. MZP der CEV-Gruppe gegenüber der CE-Gruppe.

Das Verhältnis Sauerstoffpartialdruck zu inspiratorischen Sauerstoffkonzentration ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$) war zum MZP 4 und 5 in beiden Gruppen gegenüber dem Ausgangs-MZP erhöht. Zudem war das Verhältnis im MZP 4 der CE-Gruppe höher als in der CEV-Gruppe.

	CE	CEV	CE	CEV	CE	CEV	CE	CEV	CE	CEV
MZP	1	1	2	2	3	3	4	4	5	5
PaCO_2 (mmHg)	36 (35-37)	36 (35-38)	35 (33-37)	34 (32-37)	35 (34-35)	36 (34-36)	36 (35-40)	38 (35-38)	39 § (36-42)	41 § (38-43)
Pplat (cmH_2O)	15 (14-16)	14 (14-15)	14 (14-15)	15 (14-15)	16 (15-16)	15 (14-16)	17 (14-18)	17 (17-17)	17 § (16-21)	22 § (19-24)
Mitteldruck (cmH_2O)	8 (8-9)	8 (8-9)	8 (7-9)	8 (8-9)	8 (8-9)	9 (8-9)	9 (8-10)	9 (9-10)	9 (8-13)	12 § (10-14)
FiO_2	21 (21-21)	21 (21-21)	21 (21-21)	21 (21-21)	21 (21-21)	21 (21-21)	25 (21-30)	35 # (35-40)	35 § (30-50)	50 § (30-55)
$\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ (mmHg)	493 (773-581)	470 (466-486)	503 (475-533)	512 (465-525)	465 (347-546)	406 (375-488)	357 § (346-396)	306 §# (221-324)	292 § (186-379)	175 § (153-299)
Compliance ($\text{ml cmH}_2\text{O}^{-1}$)	12 (11-13)	11 (11-12)	11 (11-12)	12 (11-12)	13 (12-13)	12 (11-13)	14 (11-15)	14 (11-14)	14 § (13-17)	16 § (15-19)

Tab. 8 Respiratorische Parameter

§ = Signifikanz innerhalb einer Gruppe vs. MZP 1. $p < 0,05$

= Signifikanz zwischen den Gruppen zum gleichen MZP. $p < 0,05$

4 Diskussion

4.1 Diskussion der Methode

4.1.1 Experimentelles Modell

Tierspezies

Die Auswahl des Deutschen Hausschweins als Versuchstier liegt darin begründet, dass die meisten anatomischen und physiologischen Gegebenheiten dem Menschen sehr ähnlich sind [Becker 1979]. So verfügt das Schwein z. B. über eine sehr ähnliche Enzymausstattung [Short 1973], ein annähernd gleiches Herz-Kreislaufsystem und eine ähnliche Gastrointestinaltraktmikrozirkulation [Dodds 1982]. Dies ermöglicht eine weitestgehende Übertragung der Ergebnisse auf den menschlichen Organismus. Das Schwein ist vor allem hinsichtlich des fehlenden venösen Blutpoolings im Leber-Milzbereich dem Hund oder der Katze vorzuziehen [Messmer 1966]. Ein Kleintiermodell war aufgrund von anatomisch, physiologischen Unterschieden sowie technischen Schwierigkeiten, wie Probleme der Katheterplatzierungen sowie zu großer Volumenverlust durch Blutentnahmen, im Voraus als ungeeignet bewertet worden.

Prämedikation und Narkose

Um einem „Porcine-Stress-Syndrom“, einem der malignen Hyperthermie ähnlichem Krankheitsbild, vorzubeugen, war eine adäquate Prämedikation unverzichtbar. Diese erfolgte durch intramuskuläre Injektion von Ketamin und Flunitrazepam noch in der vertrauten Stallumgebung. So konnte nach ausreichender Wirkung über eine Venenverweilkanüle die Narkoseeinleitung mit Fentanyl, Ketamin, Flunitrazepam und Pancuronium erfolgen. Dadurch wurde eine erhöhte Katecholaminausschüttung und somit eine veränderte Hämodynamik vermieden. Die Auswahl der Pharmaka erfolgte unter der Maßgabe einer geringen Beeinflussung des Splanchnikusgebietes. Für den Versuch war Ketamin den Barbituraten, Opiaten, volatilen Anästhetika sowie dem Propofol vorzuziehen, da es laut Literatur die Splanchnikus- und Leberdurchblutung sowie die Motilität des

Darms nahezu unbeeinflusst lässt [Gelman 1980, Idvall 1980, Thomson 1988, Zielmann 1995]. Zudem beeinflusst Ketamin das Herz-Kreislaufsystem nur die ersten 30 Minuten nach Injektion mit begleitendem Anstieg des arteriellen Blutdrucks, der Herzfrequenz und des Herzzeitvolumens [Tweed 1972, Idvall 1979, White 1982, Tokics 1983]. Somit hatte Ketamin keinen Einfluss auf die Messwerte, die nach mehreren Stunden im steady-state erhoben wurden.

Fentanyl als potentes Analgetikum wurde nur zur Einleitung benutzt, um Interferenzen mit den Messwerten zu vermeiden, da Opiate nach verschiedenen Studien zu einer Verminderung des vaskulären Widerstandes führen können und es so zu einer hämodynamischen Beeinflussung kommen kann [Leaman 1978, Tverskoy 1985, Kien 1986]. Zur weiteren Analgesie wurde im Verlauf der Narkose Ketamin kontinuierlich als Analgetikum appliziert. Zur Narkosevertiefung wurde zusätzlich Flunitrazepam verabreicht, zumal Ketamin als alleiniges Anästhetikum für Schweine nicht geeignet ist. Da zur Aufrechterhaltung einer ausreichenden Narkosetiefe hohe Dosierungen von Ketamin notwendig sind, kann es demzufolge zu Temperaturanstieg, Tachykardie und Muskelzittern kommen [Nöldge 1992a].

Zur Aufrechterhaltung der Muskelrelaxation diente Pancuronium, ein nicht depolarisierendes Muskelrelaxans, welches nur initial als Bolusgabe Auswirkungen auf die Hämodynamik in Rahmen einer gesteigerten Herzfrequenz zeigt [Saxena 1983]. Nachdem ausreichend Zeit nach Bolusapplikation bis zum Beginn der Messungen verging, kam es im weiteren Verlauf nicht zur Beeinflussung der Messergebnisse.

Das Modell ist im Detail ausführlich diskutiert bei Nöldge 1992 und Vagts 2004.

Respiration

Da Verschiebungen sowohl des CO₂-Gehaltes als auch des Sauerstoffgehalts des Blutes störende Effekte auf die Splanchnikusperfusion und -oxygenierung haben [Hughes 1979c, Fujita 1989], wurden die Tiere bei strikter Einhaltung von Normokapnie und Normoxie druckkontrolliert beatmet. Dabei wurde auch mit möglichst wenig positiv endexpiratorischem Druck (PEEP von 3 cmH₂O) beatmet, da eine Beatmung mit höherem PEEP den venösen Rückstrom und somit die Hämodynamik von Leber und Darm beeinflussen kann. Einige Daten konnten

aber inzwischen belegen, dass ein PEEP bis zu einer Höhe von 15 cmH₂O bei konstantem intrathorakalem Blutvolumen, also erhaltener Vorlast, ohne hämodynamische Auswirkungen bleibt [Iber 2002, Iber 2008].

Präparation

Um möglichst wenig vasoaktive Substanzen (Vasopressin, Katecholamine) durch chirurgische Maßnahmen und Stresssituationen freizusetzen, die die Splanchnikusdurchblutung reduzieren [Gelman 1976, Bohrer 1981, Selzer 1985], wurde die Präparation in tiefer Narkose mit entsprechender Analgesie durchgeführt. Zudem war die Operationsdauer kurz und unter möglichst atraumatischen Bedingungen. Eine angemessene postoperative Stabilisationsphase von 2 Stunden wurde eingehalten.

Ein häufiges Problem bei intraabdominellen Operationen ist die Auskühlung der Versuchstiere und eine damit einhergehende veränderte Perfusion der Leber und des Darmes. Um ein Absinken der Körperkerntemperatur unter 37 °C zu vermeiden, wurden verschiedene Maßnahmen getroffen, wie die Infusion von vorgewärmten Elektrolytlösungen, die Lagerung des Tieres auf einer Wärmematte, das Abdecken der Bauchorgane mit feuchtwarmen Tüchern während der Instrumentierphase sowie das Abdecken des Tieres während der Stabilisierungsphase und zwischen den Messzeitpunkten.

In die Pfortader wurde im Rahmen der Gefäßpräparation ein Katheter mittels Seldingertechnik eingebracht und mit der Katheterspitze im Bereich der Leberpforte positioniert. Daher enthielten die entnommenen Blutproben Blut aus allen Zuflussgebieten der Vena portae. Im Anschluss wurde an einem kurzen Gefäßabschnitt das periadventitielle Bindegewebe entfernt und nachfolgend ein Ultraschallflussmesskopf platziert. Der Pfortaderabschnitt befand sich immer proximal der Einmündungsstellen der zuführenden Mesenterialvenen sowie der Vena lienalis. So war eine Erfassung des gesamten portalvenösen Blutflusses garantiert. Da nervale Strukturen an der physiologischen Regulation der Leberdurchblutung beteiligt sind [Richardson 1982], wurde bei der Gefäßpräparation auf eine weitestgehende Schonung des perivaskulären Nervengeflechts geachtet [Lautt 1980, Lautt 1983]. Wie im oben genannten

Verfahren wurde in gleicher Weise um die Arteria hepatica ein Ultraschallflussmesskopf angebracht.

Transparenchymatös erfolgte die Kanülierung der linken Lebervene nach einer von Paschen beschriebenen Methode [Paschen 1986, Paschen 1987]. Dabei wurde ein Katheter über die Punktionskanüle in Seldingertechnik intravasal in Blutflussrichtung vorgeschoben bis sich dessen Spitze im Konfluenzgebiet der Lebervenen befand. Die korrekte Lage der Katheterspitze war in Vorversuchen mehrfach autoptisch bestätigt worden [Nöldge 1992a]. Zudem wurde bei Blutentnahmen stets langsam aspiriert, um eine Kontamination mit Blut aus der Vena cava inferior zu vermeiden. Eine Entnahme von ausschließlich hepatovenösem Blut kann daher als gesichert angenommen werden. Die beschriebene Technik ermöglichte im Gegensatz zur Katheterisierung via Vena jugularis oder Vena cava inferior die Gewinnung von hepatovenösem Blut ohne die Gefahr einer partiellen Verlegung der zu drainierenden Lebervenenäste und ohne das Risiko einer durch Atembewegung dislozierten Katheterspitze.

Volumensubstitution

Eine Volumensubstitution ist die erste Maßnahme zur hämodynamischen Stabilisierung bei Patienten mit schwerer Sepsis. Dabei ist eine zentralvenöse Sauerstoffsättigung von $> 70\%$ anzustreben [Rivers 2001]. Dafür ist die Gabe von Volumen sinnvoll. Ein Volumenersatz erhöht im septischen Schock das Herzzeitvolumen und das systemische Sauerstoffangebot.

In der hiesigen Studie wurden kristalloide Lösungen verwendet. Nach der gegenwärtigen Datenlage können sowohl kristalloide als auch kolloidale Lösungen oder die Kombination beider gegeben werden, vorausgesetzt die jeweiligen Volumenersatzmittel werden in ausreichender Menge verabreicht [Reinhart 2006, Meier-Hellmann 2006]. Während in den USA Kristalloide bevorzugt werden, werden in Europa häufig Kolloide eingesetzt. Bisher konnte keine Überlegenheit von Kristalloiden bzw. Kolloiden gezeigt werden. Als Kolloide stehen Hydroxyethylstärke (HES), Gelantinepräparate, Dextrane und verschiedenen Albuminpräparate zur Verfügung. Vorteil der kolloidalen Lösungen ist ein deutlich niedriges Substitutionsvolumen [Weigand 2003]. Für HES wurde außerdem eine Reduktion der endothelialen Aktivierung gezeigt [Dieterich 2001].

Nachteilig beschrieben wurde eine erhöhte Anzahl von akutem Nierenversagen unter HES im Vergleich zu Gelantinelösungen [Schortgen 2001]. Die Gabe von Humanalbumin im Rahmen der Volumentherapie kann aufgrund der hohen Kosten und fehlenden Evidenz nicht empfohlen werden [Meier-Hellmann 2006].

4.1.2 Messmethoden

Blutflussmessung

Die Beurteilung der hepatischen Perfusion erfolgte durch die direkte Messung mittels Ultraschalllaufzeitverfahren. Die Messung beruht auf einer Erfassung der Blutflussgeschwindigkeit und dem Gefäßdurchmesser. Es wurden Flussmessköpfe verwendet, die eine ähnliche Größe wie das jeweilige Gefäß hatten. Dieses Verfahren hatte sich schon mehrfach im Bereich des Splanchnikusgebietes bewährt [Vagts 1998, Villinger 2001]. Zudem bietet es diverse Vorteile, wie hohe Genauigkeit, sofortige Messbereitschaft, Unabhängigkeit vom Einstrahlwinkel sowie von Hämatokritschwankungen. Mögliche Messungenauigkeiten können durch Luft- und Gasblasen zwischen Gefäßwand und Messsonde entstehen. Um dem entgegenzuwirken, wurde dieser Raum mit sterilem Ultraschallgel ausgefüllt. Ein Nachteil dieser Methode ist, dass nicht die Parameter des Sauerstofftransports gemessen werden, sondern lediglich der quantitative Blutfluss.

Alternativen zur invasiven sonographischen Flussmessung stellen die Indikatorverdünnungs- und Clearancemethoden dar. Deren Grundlagen basieren auf dem Fickschen Prinzip. In der klinischen Routine kommt hierbei meist die Indocyaningrün-Clearance-Technik zur Bestimmung des Lebergesamtflusses zum Einsatz. [Leevy 1962]. Nachteil dieser Methode ist, dass sie nur den funktionellen Leberblutfluss, nicht aber den aktuellen totalen Leberblutfluss im „steady state“ sowie im „unsteady state“ erfasst [Teranaka 1977].

Die Duplex-Sonographie (Doppler-Ultraschall) ist eine weitere Methode zur Quantifizierung der Splanchnikusperfusion. Diese Methode ist nicht-invasiv mit dem Nachteil einer semiquantitativen Bestimmung der Blutflüsse in der Vena portae, der Arteria hepatica und der Arteria mesenterica cranialis, da das Flussvolumen bestimmt wird, indem die Strömungsgeschwindigkeit und der Gefäßquerschnitt gemessen werden. Diese Methode ermöglicht nur

Einzelmessungen und ist stark untersucherabhängig. Schon geringe Winkelveränderungen können den gemessenen Gefäßquerschnitt und die gemessenen Strömungsgeschwindigkeiten verändern [Nishihara 1994].

Gewebesauerstoffpartialdruckmessung auf den Organoberflächen

Um Änderungen der Gewebesauerstoffpartialdrücke (pO_2) in der Mikrozirkulation zu erfassen, wurden die Oberflächensauerstoffpartialdrücke der Leber, der Serosa und der Mukosa des Dünndarms mittels einer Mehrdrahtoberflächenelektrode nach Kessler und Lübbers [Kessler 1976, Lübbers 1977] bestimmt. Das Prinzip der Messung unterliegt einer elektrochemischen Reduktion von Sauerstoff an einer Edelmetallelektrode bei Anlegen einer Negativspannung. Je größer der gemessene Reduktionsstrom, desto mehr Sauerstoff wird reduziert. Ein Vorteil dieses Messverfahrens besteht darin, den Sauerstoffpartialdruck auf Gewebeoberflächen - im Gegensatz zu Messungen mit Nadel- oder Mikroelektroden - ohne Gewebeläsionen messen zu können. Denn Mikrotraumen und Hämatome können die Messungen verfälschen. Ein weiterer Vorteil ist das geringe Eigengewicht der Sonde von 1,2 g [Kopp 1982]. So werden Druckischämien im Bereich der Kapillaren vermieden [Kessler 1976, Lübbers 1977, Conzen 1988]. Die Gewebesauerstoffpartialdruckmessung auf den Organoberflächen mittels einer Mehrdrahtoberflächenelektrode zeichnet sich durch eine hohe Sensitivität aus. Gewebehypoxien und Störungen der Mikrozirkulation können bereits in einem Stadium erfasst werden, in welchem die hämodynamischen Parameter noch keine Durchblutungsstörungen aufweisen [Sinagowitz 1974, Kessler 1984]. Um vergleichbare Werte zu erzielen, wurde die Mehrdrahtoberflächenelektrode vor jeder Messung über eine Zweipunktkalibration neu geeicht. Weiterhin wurden die Messspitzen durch eine dünne Teflonmembran vor Verunreinigungen geschützt.

Die Resultate der Messungen wurden in Sauerstoffpartialdruck (pO_2)-Histogrammen dargestellt. Dazu benötigte man mindestens 200 Messungen von einem Areal, da weder ein einzelner Gewebe- pO_2 -Wert noch die Mittelwertberechnung aus mehreren Einzelwerten für sich geeignet sind, die Oxygenierung abzuschätzen. Zur Beurteilung des Gewebe- pO_2 ist das Verteilungsmuster der lokalen Sauerstoffdrücke in einem Areal ausschlaggebend

[Kessler 1966, Lübbers 1977]. Dazu zählen die Höhe der gemessenen pO_2 -Werte, die Lage des Häufigkeitsmaximums, die Konfiguration des Histogramms und das Vorhandensein bzw. das Fehlen hypoxischer oder anoxischer Werte. Das physiologische pO_2 -Histogramm besitzt die Konfiguration einer Gaußschen Glockenkurve. Eine Hypoxie des Gewebes führt zu einer Linksverschiebung der pO_2 -Verteilungskurve infolge einer Vermehrung niedriger pO_2 -Werte.

Ein Nachteil der Mehrdrahtoberflächenelektrode ist, dass die Werte des gemessenen Sauerstoffpartialdruckes nur die Oberflächenpartialdrücke darstellen und nicht die Oxygenierung der tieferen Schichten widerspiegeln. Daher sollten sie immer im Zusammenhang mit anderen Oxygenierungsparametern betrachtet werden. Daneben ist die Invasivität der Methode ein Nachteil, die sich im klinischen Alltag schlecht realisieren lässt.

Eine weitere invasive Möglichkeit zur Messung der Gewebeexygenierung bietet die Laser-Doppler-Flussmessung, eine endoskopische Messmethode [Shepherd 1982], bei der durch Reflexion des Lichtes an sich bewegenden Erythrozyten und dadurch entstehenden Veränderungen der Lichtwellenlänge die Mikrozirkulation beurteilt werden kann. Hierbei werden aber nur relative Änderungen der Durchblutung der Mukosa ermittelt [Lunde 1988, Ahn 1988]. Auch diese Methode ist für die klinische Routine noch zu invasiv.

Intestinale mukosale Kohlendioxidpartialdruckmessung

Die Messung der mukosalen CO_2 -Partialdrücke erfolgte tonometrisch mittels Tonocap[®]-System. Das Messprinzip beruht darauf, dass sich Sauerstoff und Kohlendioxid im umgebenden Gewebe ins Gleichgewicht bringen und es so zu einem Ausgleich zwischen intramukosalem pCO_2 und intraluminalen pCO_2 kommt. Ein Anstieg des intraluminalen pCO_2 kann deshalb eine abgeschwächte Durchblutung und/oder metabolische Veränderungen der Mukosa anzeigen, und es kann so ein Rückgang der Splanchnikusdurchblutung möglichst früh erfasst werden. Die Tonometriesonde wurde im Jejunum platziert, da dies zum Versorgungsgebiet der Arteria mesenterica superior gehört, und weil z.B. der Magen nicht zwangsläufig die Perfusion der übrigen Splanchnikusorgane widerspiegeln würde wie das Jejunum. Außerdem wurde am Jejunum die Gewebe- pO_2 -Messung mit der Mehrdrahtoberflächenelektrode vorgenommen.

Somit konnten die Ergebnisse verschiedener Messmethoden in einer anatomischen Region miteinander verglichen werden.

Ein Vorteil bei der Messung mittels Tonocap[®]-System ist, dass keine Korrekturfaktoren benötigt werden wie in der konventionellen Tonometrie. Auch spielt der Totraumeffekt keine Rolle, der zu einer Überschätzung des pCO₂ in der folgenden Messung führen würde [Steверink 1997]. Ein Nachteil des Tonocap[®]-Systems ist die Äquilibrationszeit von ca. 10 – 15 Minuten, welche aber dennoch kürzer ist als die der ursprünglichen Tonometrie. Kurzzeitige akute Veränderungen des CO₂-Gehalts sind damit leider nicht zu erkennen.

Eine alternative Methode ist die direkte Messung des mukosalen Kohlendioxidpartialdruckes mit einem Paratrendkatheter [Knichwitz 1998], die ein genaues on-line Monitoring erlaubt. Sie zeichnet sich durch eine sehr kurze Äquilibrationszeit und eine Fehlerwahrscheinlichkeit von < 5 % aus. Dies ermöglicht das sofortige Erkennen von Veränderungen des mukosalen pCO₂ als Zeichen für eine mukosale Minderperfusion oder gestörte Oxygenierung.

Auch wenn die Reaktion des Tonocap deutlich langsamer war, fiel das bei der Interpretation der Versuchsergebnisse nicht ins Gewicht, da genügend Zeit für eine Äquilibration des Tonocap vorhanden war und die Messungen jeweils im steady-state stattfanden.

4.1.3 Nachweis der Clonidin-induzierten Sympathikolyse

Der Nachweis der clonidinvermittelten Sympathikolyse erfolgte anhand der nachgewiesenen niedrigen Katecholaminkonzentration im Blut. Es besteht eine enge Korrelation zwischen NoradrenalinKonzentration im Blut und der sympathischen Aktivität [Stevens 1990]. Die NoradrenalinKonzentration reflektiert aufgrund der Undurchlässigkeit der Bluthirnschranke für Katecholamine lediglich die periphere Noradrenalinfreisetzung. Ca. 5-10 % der ursprünglich von sympathischen Nerven ausgeschütteten Menge an Noradrenalin zirkuliert im Blut. Diese zirkulierende Menge ist die Differenz zwischen der in den Blutkreislauf abgegebenen Noradrenalinmenge und der nervalen Wiederaufnahme bzw. dem endgültigen Abbau [Kopin 1985, Parati 1985, Esler 1990]. Aufgrund unterschiedlicher Einflussgrößen auf die NoradrenalinKonzentration im Blutplasma können Ungenauigkeiten entstehen, die

jedoch beim Ausmaß der durch chirurgischen Stress am gesunden Organismus ausgelösten sympathikoadrenergen Reaktion vernachlässigt werden dürfen [Traynor 1981].

In der aktuellen Studie lag die Serumkonzentration von Adrenalin und Noradrenalin in den beiden Clonidingruppen unterhalb der Nachweisgrenze. Dies weist auf eine Reduktion der sympathoadrenergen Reaktion nach Clonidinapplikation hin und steht damit im Einklang mit den Erkenntnissen früherer Untersuchungen [Engelman 1989, Quintin 1990, Hiesstand 1991]. Ein weiterer Nachweis, wie schon in Vorstudien von Iber belegt, kann in der Reduktion des Herzminutenvolumens nach der Clonidinapplikation gesehen werden [Iber 2007].

Andere Methoden zur Bestätigung der verminderten Sympathikusaktivität sind Hautwiderstandsmessungen [Bengtsson 1985], Flussmessungen mittels Laserdoppler [Bengtsson 1983] sowie mikroneurographische Messungen. Diese sind allerdings mit hohem apparativem Aufwand verknüpft.

4.2 Diskussion der Ergebnisse

4.2.1 Systemische Hämodynamik

In der vorliegenden Versuchsreihe mit systemischer Sympathikolyse mittels Clonidin stiegen in beiden Gruppen der mittlere pulmonalarteriellen Druck (MPAP) und der systemische Gefäßwiderstand (SVR) an. Weiterhin war ein Abfall des Herzzeitvolumens (HZV) zu beobachten.

Diese Ergebnisse sprechen für eine durch Endotoxin vermittelte Vasokonstriktion. Wie in früheren Arbeiten beschrieben [Knichwitz 2005, Bauer 2006], kommt es unter Endotoxinämie, besonders während der frühen Phase der Endotoxinämie, zur Aktivierung von Makrophagen und Granulozyten mit Mediatoren- und Proteasenfreesetzung. Die durch diesen direkten Effekt am Endothel und später durch Sauerstoffradikale ausgelöste Vasokonstriktion führt zur Erhöhung des peripheren Gefäßwiderstandes (SVR) und zur Erhöhung des mittleren pulmonalarteriellen Druckes (MPAP) [Navaratman 1992, Halvorsen 1993, Nöldge-Schomburg 1996]. Auch der Abfall des Herzzeitvolumens (HZV) in beiden Gruppen deckt sich mit früheren Studien unter Endotoxinämie. Jedoch fiel in der Volumengruppe die Reduktion des HZV geringer aus. Durch das zusätzliche Volumen konnten zwar ausreichende systemische Füllungsdrücke erreicht werden, diese brachten aber keinen relevanten Vorteil gegenüber der Gruppe mit der Basisflüssigkeitszufuhr. Auch bei der Studie von Vagts kam es 30 Minuten nach Endotoxininfusion zu einem HZV-Abfall, wobei der MAP konstant und die HF gestiegen waren [Vagts 2004].

Eine Sympathikolyse mittels Clonidin, ein α -Adrenorezeptoragonist, führt zu einer Abnahme der Sympathikusaktivität über eine Inhibition der Noradrenalinfreisetzung sowie über eine Aktivierung von zentralen und peripheren Imidazolinrezeptoren [Houston 1982, Ernsberger 1990]. Dabei sind systemische hämodynamische Auswirkungen, wie der Abfall der Herzfrequenz (HF), des mittleren arteriellen Blutdruckes (MAP) und des Herzzeitvolumens (HZV), zu erwarten [Vagts 2005]. Diese Effekte konnte auch Iber in seiner Studie an gesunden Schweinen unter dem Einfluss einer systemischen Sympathikolyse mittels Clonidin nachweisen [Iber 2007].

Im Gegensatz dazu kam es in der hiesigen Versuchsreihe nur zum HZV-Abfall. Der mittlere arterielle Druck (MAP) hingegen stieg bei konstanter Herzfrequenz an. Diesen vermeintlichen Clonidin-antagonisierenden Effekt des Endotoxins untersuchte Auclair in einer Studie an Ratten. Dabei erklärte er den beobachteten MAP-Anstieg damit, dass einerseits die Endotoxinämie die adrenale Katecholaminproduktion stimuliert und andererseits die zentralen α_2 -Rezeptoren blockiert werden [Auclair 1987]. Ebenso konnte Baker die Abschwächung von α_2 -Adrenorezeptorensensitivität während der Endotoxinämie in seiner Studie - ebenfalls an Ratten - nachweisen [Baker 1994].

Vagts beobachtete in einer Studie mit regionaler Sympathikolyse mittels Periduralanästhesie einen deutlichen MAP-Abfall. Dieser trat auch unter Volumentherapie auf und konnte durch diese lediglich abgeschwächt, jedoch nicht verhindert werden [Vagts 2003].

4.2.2 Regionale Hämodynamik

In unserer Versuchsreihe konnten lediglich die unter Endotoxinämie bekannten pathophysiologischen Veränderungen festgestellt werden. Dabei reagierten alle Blutflüsse des Splanchnikusgebietes (leberarteriell, portalvenös, gesamtheptisch, mesenterial) mit einem Abfall. Weiterhin wurde in unserer Studie beobachtet, dass es trotz fallender Blutflüsse zu einem portalvenösen und hepatovenösen Blutdruckanstieg kam.

Die Verläufe der verschiedenen regionalen Blutflüsse zeigen, dass die Gefäßprovinzen des Splanchnikusgebietes verschiedenen regionalen vasomotorischen Einflüssen unterliegen. Durch die direkte Endotoxineinwirkung kommt es einerseits zur Vasokonstriktion der Portalvene und andererseits zur Erhöhung des intrahepatischen Widerstandes, der von den Kupfferschen Sternzellen mit Mediatorenfreisetzung und den Sinusoiden geregelt wird [Wake 1989, McCuskey 1993]. Normalerweise impliziert der „Hepatic arterial buffer response“, dass ein Wechsel im portalvenösen Blutfluss zu einem Wechsel im hepatoarteriellen Blutfluss führt [Lautt 1987]. Damit erhöht sich am gesunden Organismus bei einem portalvenösen Blutflussabfall der hepatoarterielle Fluss. In unserer Versuchsreihe war dies nicht der Fall. Während der portalvenöse Blutfluss deutlich abfiel, reduzierte sich auch der hepatoarterielle Blutfluss. Dies ist ein

Zeichen dafür, dass möglicherweise eine Störung dieses Regulationsmechanismus bei Endotoxinämie vorliegt [Vagts 2005]. Ebenso beschrieb Jakob eine verminderte oder nicht vorhandene „hepatic arterial buffer response“ bei Endotoxinämie oder niedrigen Darmblutflüssen [Jakob 2002]. Gleiches beobachtete auch Nöldge-Schomburg an Schweinen unter früher Endotoxinämie [Nöldge-Schomburg 1996].

Bei stark ausgeprägter Sympathikusaktivität im gesunden Organismus scheint Clonidin als zentrales Sympathikolytikum einen positiven Einfluss auf die Perfusion der Leber zu haben [Vagts 2005]. Bei normaler Sympathikusaktivität sind unter physiologischen Bedingungen die leberarterielle und portalvenöse Durchblutung durch die Clonidinapplikation nicht eingeschränkt. Somit hat Clonidin keinen vasodilatierenden Einfluss auf die A. hepatica [Iber 2007].

Auch unter Endotoxinämie hat Clonidin keinen positiven Effekt auf die Leberperfusion. Selbst die ITBV-gesteuerte Volumengabe zeigte diesbezüglich keinen Erfolg.

Besonders im intestinalen Gefäßbett entsteht während der Endotoxinämie eine Hypoxie mit Verlust vitaler Zellen. Das hat zur Folge, dass die Translokation von Bakterien und deren Toxine in die Blutbahn gefördert wird. Dies wurde durch Studien von Nöldge-Schomburg und Vagts an Schweinen mit früher Endotoxinämie bestätigt. Dort kam es, wie in unserer Studie, frühzeitig zu einem Abfall der regionalen Blutflüsse [Nöldge-Schomburg 1996, Vagts 2005]. Die durch den direkten Effekt am Endothel und später durch Sauerstoffradikale ausgelöste Vasokonstriktion führte zur Erhöhung des peripheren Gefäßwiderstandes (SVR), zur Erhöhung des mittleren pulmonalarteriellen Druckes (MPAP) und zu einem Absinken regionaler Blutflüsse [Navaratnam 1992, Halvorsen 1993, Nöldge-Schomburg 1996].

Zudem beobachteten wir in der vorliegenden Versuchsreihe, dass es in der Gruppe mittels ITBV-gesteuerter Volumengabe nicht zu einer Reduktion des Mesenterialblutflusses kam. Diesen positiven Einfluss von Volumen auf den mesenterialen Blutfluss unter Endotoxinämie konnte auch Holbeck in einer Studie aufzeigen [Holbeck 2002]. Allerdings erfolgte diese Studie an Katzen und mittels kolloidaler Volumentherapie. Er führte die Verbesserung der intestinalen Mikrozirkulation auf eine volumenbedingte Reduktion des Sympathikotonus

sowie auf eine Verbesserung der Rheologie durch Reduktion der Viskosität und Lyse von Mikrothromben zurück.

Dagegen konnte Adolphs nachweisen, dass die Submukosa und Muskularis reichhaltig, die Mukosa jedoch nicht sympathisch innerviert werden. So ist die Mukosa von der sympathischen Stimulation im Vergleich zur Muskularis weit weniger betroffen [Adolphs 2003]. Während der sympathisch induzierten Vasokonstriktion der großen submukosalen Arteriolen kommt es in den mukosalen Arteriolen zur Dilatation als Ergebnis eines Autoregulationsmechanismus [Theuer 1995, Fruchterman 1998].

Auch Vagts konnte bestätigen, dass der Blutfluss der Arteria mesenterica superior unter zentraler Sympathikolyse und physiologischen Bedingungen konstant bleibt und somit nicht einem sympathischen Einfluss unterliegt [Vagts 2005].

Die Effekte der peripheren Sympathikolyse mittels Periduralanästhesie und früher Endotoxinämie ohne hämodynamische Stabilisierung mittels Volumen oder Katecholaminen sind von Vagts und Flamann an einem identischen Versuchsmodell untersucht worden. Dabei verstarben alle Versuchstiere perakut während des pulmonalarteriellen Druckanstieges mit Zeichen der Rechtsherzdekompensation. Es ist davon auszugehen, dass die Periduralanästhesie neben Darm und Leber auch die Nebennieren sympathisch denervierte und somit die Katecholaminvorräte zum Zeitpunkt des pulmonalarteriellen Druckanstieges verbraucht waren [Vagts 2004, Flamann 2005]. Adolphs ist der Meinung, dass während der Endotoxinämie und einer induzierten Periduralanästhesie eine hämodynamische Stabilität durch Sympathomimetika gewährleistet sein muss [Adolphs 2004]. Auch Vagts kam im Rahmen der hämodynamischen Stabilität in einer Studie am Schwein mit Periduralanästhesie zu dem Ergebnis, dass eine alleinige Volumentherapie ohne Sympathomimetika keine Verbesserung der Splanchnikusperfusion und -oxygenierung hat [Vagts 2003].

In anderen Untersuchungen wurde aufgezeigt, dass eine thorakale Epiduralanästhesie günstige Effekte auf die intestinale Perfusion hat. So konnte Kapral in einer Studie zeigen, dass die thorakale Epiduralanästhesie während abdominalchirurgischen Eingriffen einem intramukosalem pH-Abfall vorbeugt und so einer intestinalen Ischämie entgegentritt [Kapral 1999]. Seine Ergebnisse umfassten allerdings lediglich den intestinalen pH-Wert als indirektes Zeichen der mukosalen Perfusion. Tonometrisch wurde der intramukosale CO₂-Gehalt

ermittelt und anhand dieses Wertes auf den intestinalen pH-Wert geschlossen. Die Errechnung dieses Wertes folgt aus dem luminalen CO₂ und dem arteriellen Bikarbonat. Folglich wird dieser Parameter durch systemische Säure-Basen-Störungen unabhängig von der Splanchnikusperfusion beeinflusst. Somit ist es nicht ratsam, den intestinalen pH-Wert als indirekten Parameter der regionalen Splanchnikusperfusion heranzuziehen [Vagts 2004]. Zudem wurden in der Studie von Kapral keine Gewebesauerstoffpartialdrücke und keine regionalen Blutflüsse ermittelt. Weiterhin fehlen Daten zum Volumenstatus und zur Volumensubstitution.

4.2.3 Systemische Oxygenierung

Das O₂-Angebot und die systemische O₂-Aufnahme sanken in der vorliegenden Studie signifikant. Dies kann durch eine Imbalance des erhöhten O₂-Bedarfs durch den Hypermetabolismus und des mangelnden O₂-Angebots durch z. B. Hämoglobinabfall und Herzzeitvolumenabfall hervorgerufen werden [Vallet 1994, Nöldge-Schomburg 1996, Takala 1997, Träger 2000].

Drazenovic konnte schon 1992 aufzeigen, dass es unter Endotoxinämie zur Abnahme der Kapillardichte kommt. Das hat ein vermindertes O₂-Angebot zur Folge, wie es auch in unserer Studie zu sehen ist [Drazenovic 1992]. Ferner ist die Wirkung des Clonidins für eine Reduktion der O₂-Aufnahme und einer Abnahme des O₂-Bedarfs bekannt. Goldfarb und Delaunay beobachteten bei postoperativen Patienten eine rapide Senkung des Sauerstoffbedarfs sowie eine bis zu 40 % geringere Sauerstoffaufnahme nach intravenöser Verabreichung von Clonidin [Goldfarb 1990, Delaunay 1991].

Eine nahezu konstante O₂-Aufnahme bei geringerem Angebot wurde durch eine zusätzliche Volumengabe, wie in Gruppe 2 (CEV), erreicht. Dies lässt sich anhand der Formeln für das Sauerstoffangebot und -gehalt (siehe Anhang) erklären. Dabei ist das Sauerstoffangebot vom Sauerstoffgehalt und vom Blutfluss abhängig und somit gut durch eine zusätzliche Volumengabe beeinflussbar.

In beiden Gruppen erhöhte sich im Verlauf der Endotoxinämie die Hämoglobinkonzentration. Das lässt auf einen endotoxinbedingten Volumenmangel schließen, der durch die erhöhte mikrovaskuläre Permeabilität ausgelöst wurde. Der Anstieg der Hämoglobinkonzentration in der CEV-Gruppe

lässt vermuten, dass trotz gesteigerter Volumengabe das intrathorakale Blutvolumen (ITBV) nicht aufrechtzuerhalten war.

4.2.4 Regionale Oxygenierung

Die Reduktion der sympathischen Aktivität sowie die Endotoxinämie führten zur unveränderten Sauerstoffaufnahme (VO_2) und zu einem unveränderten Gewebesauerstoffpartialdruck der Leber. Ausnahme ist der MZP 3 der CE-Gruppe. Dort kam es während der Frühphase der Endotoxinämie zum Abfall des hepatischen Sauerstoffpartialdruckes. Im weiteren Verlauf waren keine Beeinträchtigungen mehr nachweisbar. Dieser kurzzeitige Abfall könnte darauf zurückzuführen sein, dass zeitgleich ein Anstieg des portalvenösen Druckes vorlag und somit eine optimale Sauerstoffversorgung nicht mehr gewährleistet wurde.

5 Stunden nach der Frühphase der Endotoxinämie fielen das O_2 -Angebot (DO_2) und die hepatovenöse Sättigung der Leber ab.

Iber stellte in einer Studie fest, dass beim gesunden Schwein die Oxygenierung der Leber durch Clonidin nicht beeinflusst wird. Dabei sprach die Aufrechterhaltung des Gewebesauerstoffpartialdruckes für eine ungestörte Mikrozirkulation der Leber trotz Reduktion von HZV und MAP [Iber 2007]. Auch bei peripherer Sympathikolyse mittels Periduralanästhesie wurde kein Einfluss auf die hepatische Oxygenierung beobachtet. Ebenso wenig unter Periduralanästhesie mit zusätzlicher Volumengabe [Vagts 2003].

Im Rahmen der hiesigen Studie ist daher anzunehmen, dass durch den endotoxinämiebedingten Abfall des hepatischen Blutflusses in beiden Gruppen weniger Sauerstoff zur Verfügung stand. Folglich hat die Applikation von Clonidin sowohl mit Volumentherapie als auch mit Basisflüssigkeitssubstitution keinen positiven Einfluss auf die Mikrozirkulation der Leber unter Endotoxinämie.

Im Darm blieben trotz Endotoxinämie mit dementsprechendem Blutflussabfall und systemischen O_2 -Mangel das intestinale O_2 -Angebot (DO_2) und die O_2 -Aufnahme (VO_2) unverändert. Die intestinale O_2 -Sättigung blieb ebenfalls konstant. Die Sauerstoffpartialdrücke der Mukosa fielen nach der Endotoxingabe

in beiden Gruppen deutlich ab, um über 90 % in der CE-Gruppe und in der Volumengruppe um ca. 20 % bis auf unter 5 mmHg im MZP 5.

Ein normales O₂-Angebot geht dabei nicht unbedingt mit einer normalen O₂-Sättigung einher. Auf den ersten Blick scheint eine unveränderte O₂-Aufnahme zu bedeuten, dass eine kritische O₂-Versorgung noch nicht erreicht ist [Nöldge-Schomburg 1996]. Es muss aber bei mukosaler Hypoperfusion und möglicher Flussumverteilung, wie es auch in unserer Versuchsreihe zu beobachten war, die gesamte intestinale O₂-Versorgung hinterfragt werden [Nöldge-Schomburg 1996]. Der deutliche Abfall der Mukosasauerstoffpartialdrücke auf unter 5 mmHg würde elektronenmikroskopisch eine deutliche Schädigung der Mitochondrien erkennen lassen, die durch eine Vasokonstriktion der Zottenarteriolen mit folgender Mukosahypoxie hervorgerufen wurde.

Die Messung des Oberflächensauerstoffpartialdruckes mit der Mehrdrahtelektrode ist ein etabliertes Verfahren, das die Bestimmung des Gewebesauerstoffpartialdruckes ohne eine Zerstörung des Gewebes oder eine Interferenz mit der Mikrozirkulation erlaubt [Nöldge-Schomburg 1996]. Der frühzeitige und persistierende Oberflächensauerstoffpartialdruckabfall mit mukosalem pH-Wertabfall sowie unveränderter O₂-Aufnahme wurde auch in früheren Endotoxinämiestudien beobachtet [Vallet 1994]. Er ist beweisend für eine mukosale Hypoperfusion des Splanchnikusgebietes [Nöldge-Schomburg 1996].

Drazenovic beobachtete zudem eine Abnahme der perfundierten Kapillardichte im Dünndarm unter Endotoxinämie. Die Kapillardichte müsste normalerweise bei vermindertem Blutfluss und vermindertem O₂-Angebot ansteigen [Drazenovic 1992]. So kommt es zu einem Missverhältnis zwischen O₂-Verfügbarkeit und O₂-Bedarf, woraus eine pathologische Abhängigkeit resultieren kann [Vallet 1994, Nöldge-Schomburg 1996, Takala 1997, Träger 2000].

Weiterhin wird die Mukosahypoxie anhand tonometrischer Daten gestützt. Dabei stieg der mukosale Kohlendioxidpartialdruck, einer der nützlichsten Parameter für die Detektion einer intestinalen Minderperfusion [Schlichtig 1996], an. Unter ischämischen Bedingungen kann es durch zwei Mechanismen zu einer Erhöhung des intestinalen CO₂-Gehalts und damit auch des intestinalen Kohlendioxidpartialdruckes (piCO₂) kommen. Einerseits kann Kohlendioxid durch den gestörten Abtransport von CO₂ bei einer Reduktion des Ruheblutflusses

unter 30 % akkumulieren. Andererseits steigt die Kohlendioxidproduktion unter anaerober Energiegewinnung [Knichwitz 1998].

Auffallend ist, dass bereits zum Baseline-Status ein weitaus geringerer mukosaler als seröser Oberflächenpartialdruck vorherrschte. Diese Beobachtung ist im Zusammenhang mit dem „Countercurrent blood flow“ zu bewerten [Lundgren 1978, Hallback 1978, Shepherd 1992]. Die speziellen Perfusionsbedingungen der Dünndarmmukosa (rechtwinkliger Arteriolenabgang mit Gegenstromprinzip) führen zu einem Vorbeifließen der mit Sauerstoff beladenen Erythrozyten, so dass überwiegend Plasma in die Zottenarteriolen strömt und ein hämodilutierender Effekt entsteht. Dadurch ist der Sauerstoffpartialdruck an der Basis der Villi höher als an der Spitze. Zudem besteht an den Zottenspitzen durch die resorptiven Aufgaben ein erhöhter Sauerstoffbedarf [Fink 1991, Takala 1996].

Der Sauerstoffpartialdruck der Serosa sank zwar in der Volumengruppe signifikant, hat aber physiologisch keine Relevanz, da sich die Werte noch im Normbereich befinden.

4.2.5 Clonidin als Sympathikolytikum

Clonidin ist ein weit verbreitetes Medikament zur perioperativen Reduktion von Stresszuständen, indem es die Sympathikusaktivität herabsetzt [Kulka 1997, Iber 2007]. Zudem führt der supportive Einsatz von Clonidin zu einer Reduktion der perioperativen Mortalität bei nichtkardialen Eingriffen [Wallace 2004]. Es wird auch zur Prophylaxe und Therapie des Delirium tremens eingesetzt [Molderings 1995]. Spezifität und Nebenwirkungsprofil, besonders die kardiodepressiven Effekte von Clonidin, sollten dennoch die Gabe kritisch bewerten lassen [Iber 2007].

Übereinstimmend mit den Daten der Arbeit von Iber [Iber 2007] ergab sich in der vorliegenden Studie, dass Clonidin zu einer Reduktion des HZV sowie des systemischen Sauerstoffangebots führt. Der mittlere arterielle Druck blieb nach Clonidingabe konstant, stieg im weiteren Verlauf erst nach der Endotoxingabe an, was möglicherweise darauf zurückzuführen ist, dass die endotoxinbedingte Stressantwort stärker ist als die Anwesenheit des α_2 -Adrenozeptoragonisten. Eine weitere Ursache könnte in der Limitation der Sympathikusreduktion durch eine

niedrige Ausgangssympathikusaktivität liegen, da das Ausmaß der Reduktion von der präinterventionellen Sympathikusaktivität abhängt [Grassi 1999].

In den meisten Studien führte Clonidin zur Sympathikolyse mit Reduktion der Plasmakatecholaminkonzentration [Engelmann 1989, Quintin 1990, Hiesstand 1991]. Dodd spricht aber mit seiner Arbeit an einem Patienten mit Pankreatikotomie, der präoperativ Clonidin erhielt, gegen eine Reduktion der adrenergen Stressantwort. Er beobachtete sogar einen markanten Katecholaminanstieg als Antwort auf eine Hypotension. Dodd begründete es damit, dass die sympathische Stressantwort stärker als die Anwesenheit des α_2 -Agonisten ist [Dodd 1997]. Es könnte sich aber auch bei dieser Fallvorstellung um einen Zufallsbefund handeln.

5 Zusammenfassung

Trotz intensiver Forschungsbemühungen ist die Sepsis auch heute noch mit hoher Mortalität durch Multiorganversagen verbunden. Die Sepsis führt aufgrund einer erhöhten Sympathikusaktivierung zur Vasokonstriktion mit schwerwiegender Minderperfusion und Hypoxie, besonders der Splanchnikusorgane. Diese spielen bei der Entstehung und Aufrechterhaltung der Sepsis eine besondere Rolle, da es durch Minderperfusion und Hypoxie der Darmmukosa zur Translokation von Bakterien und Toxinen in das Pfortadergebiet und in das umliegende Gewebe kommen kann. Eine Therapieoption, dem erhöhten Sympathikotonus und der nachfolgenden Vasokonstriktion entgegenzutreten, ist die systemische Sympathikolyse. Ziel der vorliegenden Studie war es daher, die Auswirkungen einer systemischen Sympathikolyse mittels Clonidin auf die Perfusion der Splanchnikusorgane mit und ohne Normovolämie bei Endotoxinämie zu untersuchen, um somit die Oxygenierung und die Organfunktion weiter beurteilen zu können.

Die Versuche wurden am deutschen Hausschwein anhand eines etablierten Großtiermodells durchgeführt. Die Tiere wurden anästhesiert (Ketamin, Flunitrazepam, Pancuronium) und kontrolliert beatmet. Blutprobenentnahmen sowie Druckwertermittlung erfolgten über Katheterisierung von Vena jugularis, Arteria femoralis, Vena portae und Vena hepatica. Die Clonidingabe erfolgte über den jugulären Katheter (ZVK) und die Endotoxinapplikation über den Portalvenenkatheter. Die hämodynamische Überwachung erfolgte über den Swan-Ganz-Thermodilutionskatheter in der Arteria pulmonalis sowie über das COLD[®]-System. Eine mediane Laparotomie ermöglichte die Montage von Ultraschallflussmessköpfen um die Arteria hepatica und Arteria mesenterica cranialis sowie Vena portae. Diese dienten der kontinuierlichen Blutflussmessung. Die Oberflächensauerstoffpartialdruckmessungen auf Leber, Serosa und Mukosa erfolgten unter Verwendung einer Mehrdrahtoberflächenelektrode. Über das COLD[®]-System wurden das Herzzeitvolumen, intrathorakale Blutvolumen, extravaskuläre Lungenwasser und die Leberfunktion bestimmt. Nach anschließender Stabilisierungsphase (120 min) erfolgte eine Randomisierung in 2 Gruppen. Dabei wurden die Gruppen mit induzierter Endotoxinämie und systemischer Sympathikolyse mittels Clonidin in eine Gruppe mit

Basisflüssigkeitssubstitution und eine Gruppe mit Normovolämie bei ITBV-gesteuerter Flüssigkeitssubstitution unterteilt. Es wurden 5 Messzeitpunkte erhoben: Ausgangsstatus, 45 Minuten nach Clonidinapplikation zum Nachweis der systemischen Sympathikolyse, nach erstem PAP-Anstieg als Hinweis der frühen Endotoxinämie sowie 3 und 5 Stunden nach PAP-Anstieg im Verlauf der Endotoxinämie.

Es kam in beiden Gruppen zu einem Anstieg des mittleren arteriellen Drucks, des mittleren pulmonalarteriellen Drucks und des Gefäßwiderstandes. Des Weiteren kam es zum Abfall des Herzzeitvolumens sowie zum systemischen Oxygenierungsabfall. Regional sanken alle Blutflüsse.

Anhand dieser Studie konnte gezeigt werden, dass unter systemischer Sympathikolyse mittels Clonidin die negativen Einflüsse der Endotoxinämie, wie Herzzeitvolumen-, Blutfluss- und systemischer Oxygenierungsabfall, nicht beeinflusst werden. Eine Normovolämie durch ITBV-gesteuerte Volumengabe konnte ebenfalls nicht zu einer Verbesserung der Splanchnikusperfusion und Oxygenierung beitragen.

6 Literatur

Adolphs J, Schmidt DK, Mousa SA, Kamin B, Korsukewitz I, Habazettl H, Schafer M, Welte M

Thoracic epidural anaesthesia attenuates hemorrhagic-induced impairment of intestinal perfusion in rats.

Anesthesiology 2003; 99: 685-692

Adolphs J, Schmidt DK, Kamin B, Korsukewitz I, Habazettl H, Schäfer M, Welte M

Effects of thoracic epidural anaesthesia on intestinal microvascular perfusion in a rodent model of normotensive endotoxaemia.

Intensive Care Med 2004; 30: 2094-2101

Ahn H, Ivarsson LE, Johansson K, Lindhagen J, Lundgren O

Assessment of gastric blood flow with laser Doppler flowmetry.

Scand J Gastroenterol 1988; 23: 1203-1210

Andrew PS, Kaufman S

Splenic denervation worsens lipopolysaccharide induced hypotension, hemoconcentration and hypovolemia.

Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 2001; 280: R1564-1572

Auclair MC, Schmitt H

Antagonism by E.coli endotoxin of some cardiovascular effects induced in rat two α_2 -adrenoceptor agonist.

Eur J Pharmacol 1987; 141: 283-290

Bahrami S, Redl H, Yao Y, Schlag G

Involvement of bacteria-/endotoxin translocation in the development of multiple organ failure.

Curr Top Microbiol immunol 1996; 216: 239-258

Baker CH, Sutton ET, Price JM, Ortiz-Tweed M, Nessellroth S

Attenuation of arteriolar α_2 -adrenoceptor sensitivity during endotoxaemia.

Am J Physiol 1994; 267: 734-739

Bateman RM, Sharpe MD, Ellis CG

Bench to bedside review: microvascular dysfunction in sepsis-haemodynamics, oxygen transport and nitric oxide.

Crit Care 2003; 7: 359-373

Bauer M, Brunkhorst F, Welte T, Gerlach H, Reinhart K

Sepsis: Aktuelle Aspekte zu Pathophysiologie, Diagnostik und Therapie.

Anästhesist 2006; 55: 835-845

Becker M, Beglinger R

Beitrag zur Versuchsanordnung für die Untersuchung von Narkosemitteln bei Göttinger Miniatschweinen.

Anaesthesist 1979; 28: 334-338

Bohlen HG

Intestinal tissue pO_2 and microvascular response during glucose exposure.

Am J Physiol 1980; 238: 164-171

Bohrer SL, Rogers EL, Koehler RC, Traystam RJ

Effect of hypovolemic hypotension and laparotomy on splanchnic and hepatic arterial blood flow in dogs.

Curr Surg 1981; 38: 325-328

Brown BR

Liver blood supply and regulation.

In: Brown BR (ed): Anesthesia in hepatic and biliary tract disease.

Davis Company, Philadelphia 1988 (a): 17-32

Conzen PF, Hobbhahn J, Goetz AE, Habaztll H, Granetzny T, Peter K

Splanchnic oxygen consumption and hepatic surface oxygen tensions during isoflurane anesthesia.

Anaesthesiology 1988; 69: 643-651

Delaunay L, Bonnet F, Duvaldestin P

Clonidine decreases postoperative oxygen consumption in patients recovering from general anaesthesia.

Br J Anaesthesia 1991; 67: 397-401

Dieterich HJ

Kolloide in der Intensivmedizin.

Anaesthesist 2001; 50: 54-68

Dodds WJ

The pig model for biomedical research.

Fed Proc 1982; 41: 247-256

Drazenovic R, Samsel RW, Wylam ME, Doerschuk CM, Schumacker PT

Regulation of perfused capillary density in canine intestinal mucosa during endotoxaemia.

J Appl Physiol 1992; 72: 259-265

Engelman E, Lipszyc M, Gilbert E, Van der Linden P, Bellens B

Effects of clonidine on anesthetic drug requirements and hemodynamic response during aortic surgery.

Anesthesiology 1989; 71: 178-187

Ernsberger P, Giuliano R, Willette RN, Reis DJ

Role of imidazole receptors in the vasopressor response to clonidine analogs in the rostral ventrolateral medulla.

J Pharmacol Exp Ther 1990; 253: 404-418

Esler M, Jennings G, Lambert G, Meredith I, Horne M, Eisenhofer G

Overflow of catecholamine neurotransmitters to the circulation: source, fate and functions.

Physiol Rev 1990; 70: 963-985

Estler CJ

Pharmakologie der α_2 -Adrenozeptoragonisten.

In: Tryba M (ed): α_2 -Adrenozeptor-Agonisten in Anästhesie, Intensiv- und Schmerztherapie.

Pabst Science Publ Lengerich, Berlin 1996; 32-53

Fine J

Denervation of the splanchnic viscera for the treatment of shock.

Am J Surg 1964; 107: 723-724

Fink MP

Gastrointestinal mucosal injury in experimental models of shock, trauma, and sepsis.

Crit Care Med 1991; 19: 627-641

Forth W, Henschler D, Rummel W

Clonidin

In: Forth W, Henschler D, Rummel W (ed): Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie.

Urban & Fischer, München, Wien, Baltimore 2001; 18: 208

Frey C, Takala J, Krähenbühl L

Non-occlusive small bowel necrosis during gastric tube feeding: A case report.

Intensive Care Med 2001; 27: 1422-1425

Fruchterman TM, Spain DA, Wilson MA, Harris PD, Garrison RN

Selective microvascular endothelial cell dysfunction in the small intestine following resuscitated hemorrhagic shock.

Shock 1998; 10: 417-422

Fujita Y, Sakai T, Ohsumi A, Takaori M

Effects of hypocapnia on splanchnic circulation and hepatic function in the beagle.

Anesth Analg 1989; 69: 152-157

Ganz W, Swan HJC

Measurement of blood flow by thermodilution.

Am J Cardiol 1972; 29: 241-246

Gelman SI

Disturbances in hepatic blood flow during anesthesia and surgery.

Arch Surg 1976; 111: 881-883

Gelman SI, Mardis M

Splanchnic circulatory response to Ketamine in stressed and unstressed dogs.

Anesthesiology 1980; 53: 53

Gerok W

Funktion und Struktur der Leber.

In: Gerok W, Blum HE (ed): Hepatologie.

Urban & Schwarzenberger, München, Wien, Baltimore 1995; 1: 3-44

Goldfarb G, Ang ET, Debaene B, Chlim S, Jolis P

Effect of clonidine on postoperative oxygen consumption in humans.

Anesthesiology 1990; 73: 317

Grassi G, Esler M

How to assess sympathetic activity in humans.

Journal of Hypertension 1999; 17: 719-734

Hallback DA, Jodal M, Lundgren O

Intestinal countercurrent.

Gastroenterology 1978; 75: 553-554

Halvorsen L, Roth R, Gunther RA, Firoozmand E, Buoncristiani AM, Kramer GC

Liver hemodynamics during portal venous endotoxaemia in swine.

Circ Shock 1993; 41: 166-175

Heimisch W, Meisner HH

Blutflußmessung in der Herz- und Gefäßchirurgie: Methodik - Technik - Praxis.

Gefäßchirurgie 1996; 1: 195-204

Hershey JC, Bond RF

The influence of sympathoadrenal activation on skeletal muscle oxygen extraction during endotoxemia.

Shock 1994; 1: 115-122

Hiesstand DC, Howie MB, Romanelli VA, Jopling MW

Reduction of the catecholamine response to CABG surgery by clonidine.

Anesthesiology 1991; 75: A 153

Holbeck S, Grände PO

Hypovolemia is a main factor behind disturbed perfusion and metabolism in the intestine during endotoxemia in cat.

Shock 2002; 18: 367-373

Housset C, Rockey DC, Bissell DM

Endothelin receptors in rat liver: lipocytes as a contractile target for endothelin 1.

Proc Natl Acad Sci USA 1993; 90: 9266-9270

Houston MC

Clonidine hydrochloride.

South Med J 1982; 75: 713-919

Hughes RL, Mathie RT, Campbell D, Fitch W

Systemic hypoxia and hyperoxia, and liver blood flow and oxygen consumption in the greyhound.

Pflügers Arch 1979 (c); 381: 151-157

Iber T, Vagts DA, Roesner JP, Mutz C, Kurzweg V, Strupp P, Nöldge-Schomburg GFE

ITBV-guided volume therapy diminishes detrimental effects of PEEP on liver perfusion and oxygenation.

Intensive Care Med 2002; S8: 14

Iber T, Roesner JP, Mutz C, Werner B, Peters E, Brüderlein K, Nöldge-Schomburg G, Vagts DA

Einfluss der Clonidin-induzierten systemischen Sympathikolyse auf die Oxygenierung und Perfusion der Leber.

Anästhesist 2007; 56: 470-477

Iber T

Hämodynamik und Oxygenierung von Leber und Dünndarm unter mechanischer PEEP-Beatmung und Kontrolle des intrathorakalen Blutvolumens bei normaler und reduzierter Lungencompliance.

Habilitationsschrift, Rostock 2008.

Idvall J, Aronsen KF, Stenberg P

Tissue perfusion and distribution of cardiac output during ketamine anesthesia in normovolemic rats.

Acta Anaesthesiol Scand 1980; 24: 257-263

Idvall J, Ahlgren I, Aronson KF, Stenberg P

Ketamine infusion: pharmacokinetics and clinical effects.

Br J Anaesth 1979; 51: 1167-1172

Jakob SM

Clinical review: splanchnic ischaemia.

Crit Care 2002; 6: 306-312

Jomura K, Hamada T, Sugiki K, Ito Y

Epidural anesthesia reduces mortality rate in the patients after emergency abdominal surgery.

Masui 1997; 46: 1602-1608

Kapral S, Gollmann G, Bachmann D, Prohaska B, Likar R, Jandrasits O, Weinstabl C, Lehofer F

The Effects of Thoracic Epidural Anesthesia on Intraoperative Visceral Perfusion and Metabolism.

Anesth Analg 1999; 88: 402-406

Kien ND, Reitan JA, White DA, Wu CH, Eisele JH

Hemodynamic responses to alfentanil in halothane anesthetized dogs.

Anesth Analg 1986; 65: 765-770

Kessler M, Lübbers DW

Aufbau und Anwendungsmöglichkeiten verschiedener pO₂-Elektroden.

Pflügers Arch 1966; 291: R82

Kessler M, Hoeper J, Krumme BA

Monitoring of tissue perfusion and cellular function.

Anesthesiology 1976; 45: 184-197

Kessler M, Hoeper J, Harrison DK, Skolasinska K, Kloevekorn WP, Sebening F

Tissue O₂ supply under normal and pathological conditions.

Adv Exp Med Biol 1984; 169: 69-80

Knichwitz G, van Aken H, Brüssel T

Gastrointestinal Monitoring Using Measurement of Intramucosal pCO₂.
Anesth Analg 1998; 87: 134-142

Knichwitz G, Kruse C, van Aken H

Intestinale Perfusionsstörungen beim Intensivpatienten.
Anästhesist 2005; 54: 41-48

Kopin IJ

Catecholamine metabolism: basic aspects and clinical significance.
Pharmacol Rev 1985; 37: 333-365

Kopp KH

Tierexperimentelle und klinische Untersuchungen zum hypo- und hyperdynamen
Verlauf der Sepsis unter Berücksichtigung der peripheren Sauerstoffversorgung.
Habilitationsschrift, Freiburg 1982

Kulka PJ, Tryba M, Jäger D, Fantini M, Zenz M

Stellenwert des α_2 -Adrenozeptor-Agonisten Clonidin in der Kardioanästhesie.
Anästh & Intensivmed 1997; 2: 71-86

Kumar P, Clark M

The small intestine.
In: Kumar P, Clark M (ed): Clinical Medicine.
WB Saunders, Edinburgh, London, New York 2002; 6: 284-293

Lautt WW

Hepatic nerves: a review of their functions and effects.
Can J Physiol Pharmacol 1980; 105-123

Lautt WW

Afferent and efferent neural roles in liver function.
Progr Neurobiol 1983; 21: 323-348

Lautt WW, Legare DJ, Ezzat WR

Quantitation of the hepatic arterial buffer response to graded changes in portal blood flow.

Gastroenterology 1990; 98: 1024-1028

Lautt WW, Macedo MP

Hepatic circulation and toxicology.

Drug Metab Rev 1997; 29: 369-395

Leaman DM, Levenson L, Zelis R, Shiroff R

Effect of morphine on splanchnic blood flow.

Br Heart J 1978; 40: 569-571

Leevy CM, Mendenhall CL, Lesko W, Howard MM

Estimation of hepatic blood flow with indocyanine green.

J Clin Invest 1962; 41: 1169-1179

Leevy CM, Leevy CB, Howard MM

Indocyanine green and the liver.

In: Davidson CS (ed): Problems of liver diseases.

Thieme Stuttgart 1979; 42-52

Lichtwarck-Aschoff M, Zeravik J, Pfeiffer U

Intrathoracic blood volume accurately reflects circulatory volume status in critically ill patients with mechanical ventilation.

Intensive Care Med 1992; 18: 142-147

Lübbbers DW

Die Bedeutung des lokalen Gewebesauerstoffdruckes und des pO₂-Histogrammes für die Beurteilung der Sauerstoffversorgung eines Organs.

Prakt Anästh 1977 (a); 12: 184-193

Lunde OC, Kvernebo K, Larsen S

Evaluation of endoscopic laser Doppler flowmetry for measurement of human gastric blood flow. Methodologic aspects.

Scand J Gastroenterol 1988; 23: 1072-1078

Lundgren O, Haglund U

The pathophysiology of the intestinal countercurrent exchanger.

Life Sciences 1978; 23: 1411-1422

McCuskey RS, Reilly FD

Hepatic microvasculature dynamic structure and its regulation.

Semin Liver Dis 1993; 13: 1-12

Meier-Hellmann A

Volumen- und Katecholamin-Therapie der Sepsis.

Arzneimitteltherapie 2006; 24: 157-161

Messmer K, Wanner K, Reulen HJ, Nordmann KJ

Initiale Durchblutungsreaktionen abdomineller Organe im Endotoxinschock.

Langenbecks Arch Klin Chir 1966; 316: 659-664

Molderings GJ, Ruppert K, Göthert M

No relationship of I 1- and I 2-imidazoline binding sites to inhibitory effects of imidazolines on ligand-gated ion channels: an investigation in the adrenal medulla and in neuroblastoma cells.

Ann NY Acad Sci 1995; 763: 420-432

Navaratnam RL, Morris SE, Traber DL, Flynn J, Woodson L, Linares H, Herndon DN

Endotoxin (LPS) increases mesenteric vascular resistance (MVR) and bacterial translocation (BT).

J Trauma 1992; 30: 1104-1113

Nichols AJ, Hieble JP, Ruffolo RR

The pharmacology of peripheral α_1 - und α_2 -adrenoceptors.

Rev Clin Basic Pharm 1988; 7: 129-205

Nishihara K, Sakata K, Yagyu T, Nakashima K, Suzuki T

Relationship between peripheral portal blood flow and liver function in patients with liver cirrhosis. Pulsed Doppler ultrasonographic study.

Scand J Gastroenterol 1994; 29: 859-864

Nishina K, Mikawa K, Uesugi T, Obara H, Maekawa M, Kamae I, Nishi N

Efficacy of clonidine for prevention of perioperative myocardial ischemia.

Anesthesiology 2002; 96: 323-329

Nöldge GFE

Einfluss verschiedener anästhesiologischer Maßnahmen auf die Sauerstoffversorgung der Leber.

Habilitationsschrift, Freiburg 1992

Nöldge GFE, Geiger K

Lebererkrankungen und Anästhesie/Analgesie.

In: Gerok W, Blum HE (ed): Hepatologie.

Urban & Schwarzenberger, München, Wien, Baltimore 1995; 49: 860-870

Nöldge-Schomburg GFE, Priebe HJ, Armbruster K, Pannen BH, Haberstroh J, Geiger K

Different effects of early endotoxaemia on hepatic and small intestinal oxygenation in pigs.

Intensive Care Med 1996; 22: 795-804

Pannen BH, Schroll S, Loop T, Bauer M, Hoetzel A, Geiger KK

Hemorrhagic shock primes the hepatic portal circulation for the vasoconstrictive effects of endothelin-1.

Am J Physiol Heart Circ Physiol 2001; 281: 1075-1084

Pannen BH

New insights into the regulation of hepatic blood flow after ischemia and reperfusion.

Anesth Analg 2002; 94: 1448-1457

Parati G, Pomidossi G, Ramirez AJ, Cesana B, Mancina G

Variability of the haemodynamic responses to laboratory tests employed in assessment of neural cardiovascular regulation in man.

Clin Sci 1985; 69: 533-540

Pastores SM, Katz DP, Kvetan V

Splanchnic ischemia and gut mucosal injury in sepsis and the multiple organ dysfunction syndrome.

Am J Gastroenterol 1996; 91: 1697-1710

Quintin L, Bonnet F, Macquin I, Szekely B, Becquemin JP, Ghignone

Aortic surgery: effect of clonidine on intraoperative catecholaminergic and circulatory stability.

Acta Anaesthesiol Scand 1990; 34: 132-137

Reinhart K, Brunkhorst F, Bone H, Gerlach H, Gründling M, Kreymann G, Kujath P, Marggraf G, Mayer K, Meier-Hellmann A, Peckelsen C, Putensen C, Quintel M, Ragaller M, Rossaint R, Stüber F, Weiler N, Welte T, Werdan K

Diagnose und Therapie der Sepsis.

Anaesthesist 2006; [Suppl 1] 55: 43-56

Rigg JR, Jamrozik K, Myles PS, Silbert BS, Peyton PJ, Parsons RW, Collins KS

Master Anaesthesia Trial Study Group: Epidural anaesthesia and analgesia and outcome of major surgery: a randomised trial.

Lancet 2002; 359: 1276-1282

Rivers E, Nguyen B, Havstad S, Ressler J, Muzzin A, Knoblich B, Peterson E, Tomlanovich M

Early goal directed therapy in the treatment of severe Sepsis and septic shock.

N Engl J Med 2001; 345: 19

Rodgers A, Walker N, Schug S, McKee A, Kehlet H, Van Zundert A, Sage D, Futter M, Saville G, Clark T, MacMahon S

Reduction of postoperative mortality and morbidity with epidural or spinal anaesthesia: results from overview of randomised trials.

Br Med J 2000; 321: 1-12

Saxena PR, Dhasmana KM, Prakash O

A comparison of systemic and regional hemodynamic effects of d-tubocurarine, pancuronium and vecuronium.

Anesthesiology 1983; 59: 102-108

Schaller MD, Waeber B, Nussberger J, Brunner HR

Angiotensin II, vasopressin, and sympathetic activity in conscious rats with endotoxaemia.

Am J Physiol 1985; 249: 1086-1092

Schiebler TH, Schmidt W, Zilles K

Dünndarm.

In: Schiebler TH, Schmidt W, Zilles K (ed): Anatomie.

Springer, Berlin, Heidelberg, New York 2003; 14: 568-571

Schlichtig R, Mehta N, Gayowski TJP

Tissue-arterial PCO₂ difference is a better marker of ischemia than intramucosal pH (pHi) or arterial pH-pHi difference.

J Crit Care 1996; 11: 51-56

Schortgen F, Lacherade JC, Bruneel F, Cattaneo I, Hemery F, Lemaire F, Borchard L

Effects of hydroxyethylstarch and gelatin on renal function in severe sepsis: a multicentre randomised study.

Lancet 2001; 357: 911-916

Selzer JL, Ritter DE, Starsnic MA, Marr AT

The hemodynamic response to traction on the abdominal mesentery.

Anesthesiology 1985; 63: 96-99

Shepherd AP, Riedel GL

Continuous measurement of intestinal mucosal blood flow by laser-Doppler velocimetry.

Am J Physiol 1982; 242: 668-672

Shepherd AP, Kiel JW

A model of countercurrent shunting of oxygen in the intestinal villus.

Am J Physiol 1992; 262: 1136-1142

Short CR, Stith RD

Perinatal development of hepatic microsomal mixed function oxidase activity in swine.

Biochem Pharmacol 1973; 22: 1309-1319

Sinagowitz E, Rahmer H, Rink R, Kessler M

Die Sauerstoffversorgung von Leber, Pankreas, Duodenum, Niere und Muskel während des hämorrhagischen Schocks.

Langenbeck's Arch Chir Suppl Chir Forum 1974; 301-305

Spiegel HU, Bünte H

Methodik und klinische Anwendung der lokalen Gewebe-pO₂-Messung mit der Mehrdrahtoberflächenelektrode.

In: Ehrly AM, Hauss J, Huch R (ed): Klinische Sauerstoffdruckmessung.

Münchener Wissenschaftliche Publikationen 1985; 40-52

Spiegel HU, Hauss J, Schönleben K, Bunte H

Theory and methods of local tissue-pO₂ monitoring in experimental angiology.
Angiology 1987; 38: 1-12

Spiegel T, Hoeft A

Transpulmonale Indikatorverfahren in der Intensivmedizin.
Anaesthesist 1998; 47: 220-228

Stevens RA, Lineberry PJ, Arcario TJ, Bacon GS, Cress LW

Epidural anaesthesia attenuates the catecholamine response to hypoventilation in dogs.
Can J Anaesth 1990; 37: 867-872

Steverink PJGM, Kolkman JJ, Groeneveld ABJ, de Vries JW, Klein WR, van der Velden MA

Catheter dead space as a preventable source of error during tonometrie.
Br J Anaesth 1997; 80: 337-341

Takala J

Determinants of splanchnic blood flow.
Br J Anaesth 1996; 77: 50-58

Takala J

Regional contribution to hypermetabolism following trauma.
Baillieres Clin Endocrinol Metab 1997; 11: 617-627

Teranaka M, Schenk WG

Hepatic blood flow measurement. A comparison of the indocyanine green and electromagnetic techniques in normal and abnormal flow states in the dog.
Ann Surg 1977; 185: 58-63

Theuer CJ, Wilson MA, Spain DA, Edwards MJ, Garrison RN

Alpha-adrenergic receptor antagonism prevents intestinal vasoconstriction but not hypoperfusion following resuscitated hemorrhage.

J Surg Res 1995; 59: 292-298

Thomson IA, Fitch W, Campbell D, Watson R

Effects of Ketamine on liver blood flow and hepatic oxygen consumption. Studies in the anaesthetized greyhound.

Acta Anaesthesiol Scand 1988; 32: 10-14

Tokics L, Brisma B, Hedenstierna G, Lundh R

Oxygen uptake and central circulation during ketamine anaesthesia.

Acta Anaesthesiol Scand 1983; 27: 318-322

Träger K, Brinkmann A, Georgieff M, Radermacher P

The effect of hepatosplanchnic circulation in treatment of trauma and sepsis.

Beyond O₂-supply O₂-uptake relationship?

Anaesthesist 2000; 49: 451-454

Traynor C, Hall GM

Endocrine and metabolic changes during surgery: anaesthetic implications.

Br J of Anaesth 1981; 53: 153-169

Tverskoy M, Gelman S, Fowler KC, Bradley EL

Influence of fentanyl and morphine on intestinal circulation.

Anesth Analg 1985; 64: 577-584

Tweed WA, Minuck M, Mymin D

Circulatory responses to ketamine anesthesia.

Anesthesiology 1972; 37: 613-619

Vagts DA

Gut oxygenation during thoracic epidural anaesthesia.

AINS 1998; 33: 619

Vagts DA, Iber T, Puccini M, Szabo B, Haberstroh J, Villinger F, Geiger K, Nöldge-Schomburg GF

The effects of thoracic epidural anesthesia on hepatic perfusion and oxygenation in healthy pigs during general anesthesia and surgical stress.

Anesth Analg 2003; 97: 1824-1832

[a] Vagts DA, Iber T, Szabo B, Haberstroh J, Reising K, Puccini M, Geiger K, Nöldge-Schomburg GFE

Effects of epidural anaesthesia on intestinal oxygenation.

Br J Anaesth 2003; 90: 212-220

[b] Vagts DA, Iber T, Puccini M, Szabo B, Haberstroh J, Villinger F, Geiger K, Nöldge-Schomburg GFE

Decreased blood pressure induced by epidural anesthesia does not impair hepatic oxygenation and function in healthy pigs.

Anesth Analg 2003; 97: 1824-1832

Vagts DA

Effekte einer regionalen und systemischen Sympathikolyse auf die Perfusion und Oxygenierung der Splanchnikusorgane unter physiologischen und pathophysiologischen Bedingungen im akut instrumentierten Tiermodell.

Habilitationsschrift, Rostock 2004

Vagts DA, Iber T, Roesner JP, Mutz C, Kurzweg V, Harkner C, Brüderlein K, Nöldge-Schomburg GFE

Effects of systemically applied clonidine on intestinal perfusion and oxygenation in healthy pigs during general anaesthesia and laparotomy.

Eur J Anaesth 2005; 22: 879-886

Vallet B, Lund N, Curtis SE, Kelly D, Cain SM

Gut and muscle tissue PO₂ in endotoxemic dogs during shock and resuscitation.

J Appl Physiol 1994; 76: 793-800

Vallet B

Gut oxygenation in Sepsis: still a matter of controversy.

Critical Care 2002; 6: 282-283

Villinger F

Auswirkungen thorakaler Epiduralanästhesie auf Perfusion und Oxygenierung der Leber im Schweinmodell.

Dissertation, Freiburg 2001

Wake K, Decker K, Kirn A, Knook DL, McCuskey RS, Bouwens L, Wisse E

Cell biology and kinetics of Kupffer cells in the liver.

Int Rev Cytol 1989; 118: 173-229

Wallace AW, Galindez D, Salahieh A

Effect of clonidine on cardiovascular morbidity and mortality after non cardiac surgery.

Anesthesiology 2004; 101: 284-293

Weigand MA, Bardenheuer HJ, Böttiger BW

Klinisches Management bei Patienten mit Sepsis.

Anaesthesist 2003; 52: 3-22

White PF, Way WL, Trevor AJ

Ketamine - its pharmacology and therapeutic uses.

Anaesthesiology 1982; 56: 119-136

Zielmann S, Groter R

Auswirkungen der Langzeitsedierung auf die intestinale Funktion.

Anästhesist 1995; 44: 549-558

7 Anhang

7.1 Formeln

Lebergesamtdurchblutung [$\text{ml} \cdot \text{min}^{-1}$]

$$\text{THBF} = \text{HABF} [\text{ml} \cdot \text{min}^{-1}] + \text{PBF} [\text{ml} \cdot \text{min}^{-1}]$$

Systemischer Gefäßwiderstand [$\text{mmHg} \cdot \text{min} \cdot \text{l}^{-1}$]

$$\text{SVR} = (\text{MAP} [\text{mmHg}] - \text{ZVD} [\text{mmHg}]) \cdot (\text{HZV} [\text{l} \cdot \text{min}^{-1}])^{-1}$$

THBF = totaler hepatischer Blutfluss, HABF = hepatoarterieller Blutfluss, PBF = portalvenöser Blutfluss, SVR = systemischer Gefäßwiderstand, MAP = mittlerer arterieller Blutdruck, ZVD = zentralvenöser Blutdruck, HZV = Herzzeitvolumen

Sauerstoffgehalt im Blut [$\text{ml} \cdot 100 \text{ min}^{-1}$]

arteriell:

$$C_a = (\text{Hb} [\text{g} \cdot \text{dl}^{-1}] \cdot \text{SO}_2 \text{ a} [\%] \cdot 1,34) + (\text{pO}_2 \text{ a} [\text{mmHg}] \cdot 0,0031)$$

gemischtvenös:

$$C_{gv} = (\text{Hb} [\text{g} \cdot \text{dl}^{-1}] \cdot \text{SO}_2 \text{ gv} [\%] \cdot 1,34) + (\text{pO}_2 \text{ gv} [\text{mmHg}] \cdot 0,0031)$$

portalvenös:

$$C_{pv} = (\text{Hb} [\text{g} \cdot \text{dl}^{-1}] \cdot \text{SO}_2 \text{ pv} [\%] \cdot 1,34) + (\text{pO}_2 \text{ pv} [\text{mmHg}] \cdot 0,0031)$$

lebervenös:

$$C_{vh} = (\text{Hb} [\text{g} \cdot \text{dl}^{-1}] \cdot \text{SO}_2 \text{ vh} [\%] \cdot 1,34) + (\text{pO}_2 \text{ vh} [\text{mmHg}] \cdot 0,0031)$$

C_a = systemisch arterieller Sauerstoffgehalt, C_{gv} = gemischtvenöser Sauerstoffgehalt, C_{pv} = portalvenöser Sauerstoffgehalt, C_{vh} = hepatovenöser Sauerstoffgehalt

Sauerstoffangebot [$\text{ml} \cdot \text{min}^{-1}$]

$$\text{Sauerstoffangebot} = \text{Sauerstoffgehalt} \cdot \text{Blutfluss}$$

systemisch:

$$\text{DO}_{2\text{ tot}} = C_a [\text{ml} \cdot 100 \text{ min}^{-1}] \cdot \text{HZV} [\text{l} \cdot \text{min}^{-1}] \cdot 10$$

leberarteriell:

$$\text{DO}_{2\text{ ah}} = C_a [\text{ml} \cdot 100 \text{ min}^{-1}] \cdot \text{HABF} [\text{l} \cdot \text{min}^{-1}] \cdot 10^{-2}$$

portalvenös:

$$\text{DO}_{2\text{ pv}} = C_{\text{pv}} [\text{ml} \cdot 100 \text{ min}^{-1}] \cdot \text{PVBF} [\text{l} \cdot \text{min}^{-1}] \cdot 10^{-2}$$

Leber (gesamt):

$$\text{DO}_{2\text{ th}} = \text{DO}_{2\text{ ah}} [\text{ml} \cdot \text{min}^{-1}] + \text{DO}_{2\text{ pv}} [\text{l} \cdot \text{min}^{-1}]$$

Intestinal:

$$\text{DO}_{2\text{ SI}} = \text{CO}_{2\text{ a}} \cdot \text{SMABF} [\text{l} \cdot \text{min}^{-1}] \cdot 10^{-2}$$

Sauerstoffverbrauch [ml · min⁻¹]

Systemisch:

$$\text{VO}_{2\text{ tot}} = (C_a [\text{ml} \cdot 100 \text{ min}^{-1}] - C_{\text{gv}} [\text{ml} \cdot 100 \text{ min}^{-1}]) \cdot \text{HZV} [\text{ml} \cdot \text{min}^{-1}]$$

Leber:

$$\begin{aligned} \text{VO}_{2\text{ th}} = & [(C_a [\text{ml} \cdot 100 \text{ min}^{-1}] - C_{\text{vh}} [\text{ml} \cdot 100 \text{ min}^{-1}]) \cdot \text{HABF} [\text{ml} \cdot \text{min}^{-1}] \cdot 10^{-2}] + \\ & [(C_{\text{pv}} [\text{ml} \cdot 100 \text{ min}^{-1}] - C_{\text{vh}} [\text{ml} \cdot 100 \text{ min}^{-1}]) \cdot \text{PVBF} [\text{ml} \cdot \text{min}^{-1}] \cdot 10^{-2}] \end{aligned}$$

Intestinal:

$$\text{VO}_{2\text{ SI}} = (\text{CO}_{2\text{ a}} - \text{CO}_{2\text{ pv}}) \cdot \text{SMABF} [\text{ml} \cdot \text{min}^{-1}] \cdot 10^{-2}$$

$\text{DO}_{2\text{ tot}}$ = systemisches Sauerstoffangebot, $\text{DO}_{2\text{ th}}$ = Gesamtversorgung der Leber mit Sauerstoff,

$\text{DO}_{2\text{ ah}}$ = hepatoarterielle Sauerstoffversorgung, $\text{DO}_{2\text{ pv}}$ = portalvenöse Sauerstoffversorgung,

$\text{DO}_{2\text{ SI}}$ = mesenterialarterielle Sauerstoffversorgung, $\text{VO}_{2\text{ tot}}$ = systemischer Sauerstoffverbrauch

$\text{VO}_{2\text{ th}}$ = gesamter hepatischer Sauerstoffverbrauch, $\text{VO}_{2\text{ SI}}$ = intestinaler Sauerstoffverbrauch,

7.2 Abbildungsverzeichnis

Abb. 1	Strukturformel von Clonidin	10
Abb. 2	Darmzottendurchblutung	13
Abb. 3	Ischämische neben gesunder Darmzotte	13
Abb. 4	ZVK- und Schleusenanlage in die Vena jugularis interna	17
Abb. 5	Situs Abdomen Übersicht	19
Abb. 6	Mesenterialgefäßarkaden, Einlage der Tonometriesonde	21
Abb. 7	Katheterpositionierung	26
Abb. 8	Messsondenaufbau	26
Abb. 9	Mischkammern im kardiopulmonalen System	27
Abb. 10	Darstellung des Versuchsablaufs	29
Abb. 11	Herzzeitvolumen	31
Abb. 12	Mittlerer arterieller Blutdruck	32
Abb. 13	Mittlerer pulmonalarterieller Druck	33
Abb. 14	Systemischer vaskulärer Widerstand	34
Abb. 15	Portalvenöser Blutfluss	36
Abb. 16	Arterieller hepatischer Blutfluss	37
Abb. 17	Gesamthepatischer Blutfluss	38
Abb. 18	Blutfluss der Arteria mesenterica superior	40
Abb. 19	Gewebesauerstoffpartialdruck der Leber	43
Abb. 20	Gewebesauerstoffpartialdruck der Serosa	44
Abb. 21	Gewebesauerstoffpartialdruck der Mukosa	45

7.3 Tabellenverzeichnis

Tab. 1	Systemische Hämodynamik	35
Tab. 2	Hepatische hämodynamische Variablen	39
Tab. 3	Systemische Sauerstoffbilanz	41
Tab. 4	Hepatische Sauerstoffbilanz	42
Tab. 5	Intestinale Sauerstoffbilanz	46
Tab. 6	Funktionsparameter	47
Tab. 7	Leberenzyme	47
Tab. 8	Respiratorische Parameter	48

7.4

Abkürzungsverzeichnis

ALAT	Alaninaminotransferase
ASAT	Aspartataminotransferase
CE	Clonidin-Endotoxingruppe
CEV	Clonidin-Endotoxin-Volumengruppe
C _{ICG}	Indocyningrün-Clearance
CO	Cardiac Output
CO ₂	Kohlendioxid
COLD [®]	Cardiac output Oxygenation Lung water/Liver function Diagnosis
DO ₂	Sauerstoff-Angebot
EDV	Enddiastolisches Herzvolumen
EVLW	Extravasales Lungenwasser
FiO ₂	Inspiratorische Sauerstofffraktion
Fr	French
G	Gauge
h	Stunde
HABF	Hepatoarterieller Blutfluss
Hb	Hämoglobin
HF	Herzfrequenz
HVP	Hepatovenöser Blutdruck (hepatic venous blood pressure)
hvSO ₂	Hepatovenöse Sauerstoffsättigung
HZV	Herzzeitvolumen
ICG	Indocyningrün
IE	Internationale Einheiten
ITBV	Intrathorakales Blutvolumen
KG	Körpergewicht
LDH	Laktatdehydrogenase
MAP	Mittlerer arterieller Blutdruck (mean arterial pressure)
MDO	Mehrdrahtoberflächenelektrode
min	Minuten
ml	Milliliter

MPAP	Mittlerer pulmonalarterieller Druck (mean pulmonal arterial pressure)
mvsO ₂	Mesenterialvenöse Sauerstoffsättigung
MZP	Messzeitpunkt
O ₂	Sauerstoff
PaCO ₂	arterieller Kohlendioxidpartialdruck
PaO ₂	arterieller Sauerstoffpartialdruck
PAOP	Pulmonalarterieller Verschlußdruck
PAP	pulmonalarterieller Blutdruck (pulmonary artery pressure)
PBV	pulmonales Blutvolumen
PCWP	Pulmonalkapillärer Verschlussdruck (pulmonary capillary wedge pressure)
PDA	Periduralanästhesie
PDK	Periduralkatheter
Pplat	Plateaudruck
PDR _{ICG}	Indocyaninplasmaverschwinderate (plasma disappearance rate)
pCO ₂	Kohlendioxidpartialdruck
PEEP	Positiver endexpiratorischer Druck
piCO ₂	Intestinaler mukosaler Kohlendioxidpartialdruck
pH	Negativer dekadischer Logarithmus der Wasserstoffionenkonzentration
pO ₂	Sauerstoffpartialdruck
PVBF	Portalvenöser Blutfluss (portal venous blood flow)
PVP	Portalvenöser Blutdruck (portal venous blood pressure)
SaO ₂	Arterielle Sauerstoffsättigung
SIRS	Systemic Inflammatory Response Syndrome
SMABF	Mesenterialarterieller Blutfluss (superior mesenteric artery blood flow)
SV	Schlagvolumen
SVR	Systemischer Gefäßwiderstand (systemic vascular resistance)
THBF	Totaler hepatischer Blutfluss
VO ₂	Sauerstoff-Verbrauch
ZVD	Zentraler Venendruck
ZVK	Zentralvenöser Katheter

7.6 Eidesstattliche Erklärung

Hiermit erkläre ich an Eides statt, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und nur mit den darin aufgeführten Hilfsmitteln angefertigt habe.

Außerdem bestätige ich, dass eine Antragsstellung auf Eröffnung des Promotionsverfahrens ausschließlich an der Medizinischen Fakultät der Universität Rostock erfolgte.

Rostock, den 12.02.2009

Christine Remmel

7.7 Danksagung

Für die Überlassung des Themas und die jederzeit gewährte Unterstützung und geduldige fachliche Beratung möchte ich mich bei Herrn PD Dr. med. habil. Dierk A. Vagts, Oberarzt an der Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie und Intensivtherapie an der Medizinischen Fakultät der Universität Rostock herzlich bedanken.

Mein Dank gilt Frau Prof. Dr. med. G. Nöldge-Schomburg, Direktorin der Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie und Intensivtherapie an der Medizinischen Fakultät der Universität Rostock.

Weiterhin möchte ich mich bei Herrn Dr. med. Christian Mutz, allen Assistenten, allen Mitarbeitern des Experimentellen Forschungszentrums der Universität Rostock und allen anderen Doktoranden für die gute Zusammenarbeit während der Versuche bedanken. Zudem bedanke ich mich bei Jürgen für seine Geduld und aufmunternden Worte.

Danke!

7.8 Thesen

1. Die schwere Sepsis ist heute noch trotz intensiver Forschungsbemühungen eine der führenden Todesursachen auf der Intensivstation. Die Sepsis ist die systemische Entzündungsantwort auf eine Infektion, in deren Folge es oft zu einer Minderperfusion der Organe und konsekutiv zum Multiorganversagen kommt.
2. Charakterisiert wird die Sepsis unter anderem durch eine erhöhte Sympathikusaktivität mit negativer Beeinflussung der systemischen und regionalen Hämodynamik infolge Vasokonstriktion. Dadurch kommt es zu schwerwiegenden Minderperfusionen mit nachfolgender Hypoxie.
3. Dabei spielen die Splanchnikusorgane, insbesondere Leber und Darm als zentrale Stoffwechselorgane, eine wichtige Rolle. Durch die Minderperfusion und Hypoxie der Darmmukosa kommt es zur Translokation von Bakterien und Toxinen in das Pfortadergebiet und in das umliegende Gewebe, was entscheidend für die Entstehung und Aufrechterhaltung eines septischen Krankheitsbildes ist.
4. Eine mögliche Therapieoption ist die systemische Sympathikolyse, um der erhöhten Sympathikusaktivität und der nachfolgend hervorgerufenen Vasokonstriktion entgegenzutreten.
5. Clonidin, das klinisch vorwiegend als zentrales Antihypertonikum, als Analgetikum, zur Prämedikation vor Narkosen und zur Milderung von Alkohol- und Opiatentzugssymptomatik eingesetzt wird, soll den sympathomimetischen Effekt reduzieren.
6. In einer vorausgegangenen Studie wurde beobachtet, dass Clonidin am gesunden Organismus keinen Einfluss auf die Perfusion und Oxygenierung, insbesondere der Leber, hat.

7. Offen war bis jetzt die Frage, ob eine systemische Sympathikolyse mittels Clonidingabe einer Vasokonstriktion unter früher Endotoxinämie entgegenwirken kann und ob eine mögliche Minderperfusion und Hypoxie durch Aufrechterhaltung der Normovolämie durch ITBV-gesteuerte Volumengabe zu modulieren ist.
8. Die Versuche wurden am deutschen Hausschwein anhand eines etablierten Großtiermodells durchgeführt. Die Tiere wurden anästhesiert, kontrolliert beatmet und entsprechend instrumentiert. Nach anschließender Stabilisierungsphase erfolgte eine Randomisierung in 2 Gruppen. Dabei wurden die Gruppen mit induzierter Endotoxinämie und systemischer Sympathikolyse mittels Clonidin unterteilt in eine Gruppe mit Basisflüssigkeitssubstitution und eine Gruppe mit Normovolämie bei ITBV-gesteuerter Flüssigkeitssubstitution.
9. Zu Beginn der Untersuchungen erfolgte ein Ausgangsstatus. Weitere Messungen erfolgten 45 Minuten nach der Sympathikolyse mittels Clonidin, nach dem ersten PAP-Anstieg als Hinweis der frühen Endotoxinämie sowie 3 und 5 Stunden nach PAP-Anstieg als Verlauf der Endotoxinämie. Gemessen wurden zu den einzelnen Messzeitpunkten die Hämodynamik und die Oxygenierung sowohl systemisch als auch regional.
10. Anhand dieser Studie konnte gezeigt werden, dass unter systemischer Sympathikolyse mittels Clonidin die negativen Einflüsse der Endotoxinämie, wie Herzzeitvolumen-, Blutfluss- und systemischer Oxygenierungsabfall, nicht beeinflusst werden konnten. Weiterhin konnte festgestellt werden, dass eine Normovolämie unter ITBV-gesteuerter Volumengabe ebenfalls nicht zu einer Verbesserung der Splanchnikusperfusion und Oxygenierung führt.

ERROR: undefined
OFFENDING COMMAND:

STACK: